

Serie técnica para la atención integral al VIH con
enfoque de salud pública (AI-VIH)

Tratamiento antirretroviral de la **infección por el VIH**
en **adultos y adolescentes** *en Latinoamérica y*
el Caribe: en la ruta hacia el **acceso universal**

RECOMENDACIONES PARA UN ENFOQUE DE SALUD PÚBLICA



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE LA
INFECCIÓN POR EL VIH EN ADULTOS Y
ADOLESCENTES EN LATINOAMÉRICA Y EL CARIBE:
EN LA RUTA HACIA EL ACCESO UNIVERSAL

Recomendaciones para un enfoque de salud pública

2008 OPS/OMS



Biblioteca Sede OPS – Catalogación en la fuente

Organización Panamericana de la Salud

“Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en adultos y adolescentes en Latinoamérica y el Caribe: en la ruta hacia el acceso universal”.

Washington, D.C.: OPS © 2008

(Documento Técnico. Políticas. FCH/AI – 2008/001)

ISBN: 978-92-7-532857-6

I. Título II. Serie

1. AGENTES ANTI VIH - normas
2. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL ALTAMENTE ACTIVA
3. SINDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA – terapia
4. AMERICA LATINA
5. REGIÓN DEL CARIBE

(NLM WC 503)

La Organización Panamericana de la Salud dará consideración muy favorable a las solicitudes de autorización para reproducir o traducir, íntegramente o en parte, alguna de sus publicaciones.

Las solicitudes y las peticiones de información deberán dirigirse a la Unidad de VIH/SIDA, Washington, DC, Estados Unidos de América, que tendrá sumo gusto en proporcionar la información más reciente sobre cambios introducidos en la obra, planes de reedición, y reimpressiones y traducciones ya disponibles.

© Organización Panamericana de la Salud, 2008

Las publicaciones de la Organización Panamericana de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Reservados todos los derechos. Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la Secretaría de la Organización Panamericana de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la Organización Panamericana de la Salud los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan en las publicaciones de la OPS letra inicial mayúscula.

Las opiniones expresadas en este documento son responsabilidad exclusiva de los autores.

El secretariado y los consultores participantes han hecho todos los esfuerzos posibles para asegurarse que las indicaciones y las dosis que figuran en este documento sean correctas y, generalmente, recomendadas por las autoridades sanitarias y la literatura médica. No obstante, se sugiere a los lectores que consulten las recomendaciones y las informaciones que periódicamente proporcionan las autoridades y los fabricantes de los productos.

En el momento de la publicación de estas recomendaciones el laboratorio farmacéutico Roche, productor del Viracept® (*marca registrada del Nelfinavir*), discontinuó la provisión de dicho fármaco después de detectar en el producto una sustancia contaminante que resultaba potencialmente perjudicial para la salud, y recomendó su sustitución basada en el criterio médico y en forma individualizada.

Editores

Dra. Mónica Alonso
Dr. Omar Sued

Coordinadoras

Dra. Mónica Alonso
Dra. Amalia del Riego

Grupo de Expertos

de Latinoamérica y el Caribe para la adaptación de las Guías Regionales (GELAC) (por orden alfabético)

Dr. Washington Alemán, OPS, Ecuador
Dr. Tito Alvarado, Ministerio de Salud, Honduras
Dr. Héctor Balcacer, DIGECITTSS/Secretaría de Salud, República Dominicana

Dra. Arelis Batista, DIGECITTSS/Secretaría de Salud, República Dominicana
Sr. Gustavo Campillo, REDLA+, Colombia
Dr. José Luis Castro, OPS, Argentina
Dr. Rolando Cedillos, Ministerio de Salud, El Salvador
Dr. José Luis Sebastián Mesones, Ministerio de Salud, Perú
Dra. María Cristina Mogdasy, Ministerio de Salud Pública, Uruguay
Dra. Moraima Molina, Ministerio de Salud, Venezuela
Dra. Alma Yadira Quezada, Ministerio de Salud, El Salvador
Dr. Luis Soto Ramírez, CONASIDA, México
Dr. Orival Silva Silveira, Plan Nacional DST-AIDS-MS, Brasil
Dr. Omar Sued, Fundación Huésped, Argentina
Dr. Jaime Torres, Instituto de Medicina Tropical, Control de Vectores, Venezuela
Dr. Marco Vitoria, OMS, Ginebra

La preparación de este documento no habría sido posible sin la participación de expertos en las consultas que han conducido a la formulación de las recomendaciones de tratamiento. La OPS agradece a todos los expertos del GELAC su apoyo en la elaboración de estas recomendaciones y especialmente a la Dra. Moraima Molina por su contribución técnica en la preparación del manuscrito.

La guía original de la OMS, en la que se han basado las recomendaciones de la presente guía, se encuentra disponible en <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>. La guía original de la OMS fue formulada mediante un proceso de consulta con expertos que tuvo en consideración la evidencia científica actual, la experiencia de programas de VIH/sida y los adelantos en materia de tratamiento de la infección por VIH. Esas recomendaciones se concentraron principalmente en los contextos de recursos limitados y el trabajo fue coordinado por Charles Gilks y Marco Vitoria, de OMS/HTM/VIH, Ginebra, Suiza.

Los países de la Región de las Américas, especialmente América Latina y el Caribe, representan un espectro diverso de capacidad de los servicios y sistemas de salud. Para asegurar la relevancia, la aplicabilidad, facilitar la adaptación y el uso, y también la implementación por los países en la región de OMS/AMRO se ha realizado un proceso de revisión y adaptación a través de consultas de un grupo de expertos regionales (Grupo de expertos de Latinoamérica y el Caribe). El grupo fue constituido, entre otros, por clínicos, jefes de programas nacionales, personas viviendo con VIH (PVV) y representantes de la sociedad civil. Esta guía viene a apoyar el desarrollo de directrices nacionales que están basadas en evidencia científica internacionalmente aceptada y en el proceso de armonización de guías a nivel subregional, dichas directrices son demandadas por muchos países de la Región de Latinoamérica y el Caribe. Como parte del apoyo constante de la OPS y la OMS a la prevención, tratamiento y atención médica de calidad en la Región se publican estas recomendaciones con enfoque de salud pública para el tratamiento antirretroviral de la infección por VIH para Latinoamérica y el Caribe.

ÍNDICE

Siglas y abreviaturas	vii
1. Introducción	1
Elementos y estándares esenciales para programas de tratamiento integral del VIH	3
Principales conceptos desarrollados en las recomendaciones	5
2. Objetivos del documento	9
3. Desarrollo de las recomendaciones	11
4. ¿Cuándo iniciar el TARV en adultos y adolescentes?	13
Evaluación clínica basal de adultos y adolescentes postpúberes infectados por el VIH	13
Evaluación inmunológica basal de adultos y adolescentes postpúberes infectados por el VIH	14
Evaluación virológica de adultos y adolescentes infectados por el VIH	16
5. ¿Con qué iniciar el TARV? Regímenes antirretrovirales de primera línea recomendados	17
Consideraciones para el tratamiento basado en un enfoque de salud pública	17
Construcción del régimen de primera línea	19
Combinaciones de ARV que deben evitarse	20
Selección de los INTI	21
Selección de INNTI	23
Regímenes basados en tres INTI	24
Uso de inhibidores de la proteasa en la terapia inicial	25
6. ¿Qué esperar en los primeros seis meses de terapia?	27
Recuperación de CD4	27
Toxicidad temprana de los ARV	28
Mortalidad en pacientes que reciben TARV	29
Síndrome de reconstitución inmune	29
7. Fracaso del TARV ¿Cuándo cambiar de terapia?	31
Progreso de la enfermedad clínica como indicador del fracaso del tratamiento	32
El recuento de CD4 como signo de fracaso inmunológico	34
La CV plasmática como indicador de fracaso del tratamiento	35
8. Selección de regímenes de segunda línea como consecuencia del fracaso del tratamiento	37
Selección de inhibidores de la proteasa en la terapia de segunda línea	37
Selección de INTI en la terapia de segunda línea	39
INNTI + IP/r en pacientes que fracasan al TARV de primera línea con tres INTI	40
9. Manejo de la toxicidad de los medicamentos antirretrovirales	41
Frecuencia y tipo de toxicidad del TARV	43
Complicaciones metabólicas y cambios morfológicos	44
<i>Acidosis láctica</i>	44
<i>Lipoatrofia</i>	45
<i>Acumulación de grasas</i>	46
<i>Alteraciones de los lípidos</i>	46
Cambio de fármacos ARV por toxicidad	46

10. Consideraciones para mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas	49
Mujeres en edad fértil	49
<i>Terapia basada en NVP en mujeres con recuentos de CD4 mayores a 250 células/mm³</i>	50
Tratamiento antirretroviral en mujeres embarazadas	52
<i>Inicio del TARV en mujeres embarazadas</i>	52
<i>Selección de los ARV de primera línea en mujeres embarazadas</i>	53
<i>Selección de los INTI</i>	53
<i>Selección del INNTI</i>	54
<i>Selección de IP como TARV de segunda línea en caso de embarazo</i>	54
<i>Impacto de la exposición previa al TARV en la prevención de la transmisión de madre a hijo</i>	55
<i>Mujeres en período de lactancia</i>	57
11. Consideraciones para pacientes con tuberculosis	59
¿Cuándo iniciar el TARV en pacientes con tuberculosis activa?	59
¿Con qué comenzar? TARV recomendado para pacientes con tuberculosis activa	61
<i>Dos INTI + EFV</i>	61
<i>Dos INTI + nevirapina</i>	61
<i>Regímenes de tres INTI</i>	62
Mujeres con TB embarazadas o en edad fértil que requieren TARV	62
Síndrome de reconstitución inmune en pacientes con TB que inician TARV	62
Tuberculosis en pacientes que reciben TARV	63
Construcción de un régimen de TARV de segunda línea para pacientes con un episodio de TB que indica fracaso del TARV de primera línea	65
12. Consideraciones en el caso de coinfección con hepatitis B o hepatitis C	67
Infección por el Virus de la Hepatitis B	68
<i>Selección del TARV en pacientes con coinfección por VIH/VHB</i>	68
Infección por el Virus de la Hepatitis C	70
13. Consideraciones para usuarios de drogas inyectables	71
14. Monitoreo clínico y de laboratorio	75
Evaluación clínica y de laboratorio inicial	76
Monitoreo de los pacientes que no tienen los criterios para iniciar el TARV	76
Pacientes en TARV: recomendaciones para el monitoreo clínico	77
Pacientes en TARV: recomendaciones sobre el monitoreo de laboratorio	77
15. Adherencia al TARV	81
16. Recomendaciones para pacientes que han recibido múltiples esquemas de tratamiento	85
17. Prevención y evaluación de la resistencia a los medicamentos	87
Prevención de la emergencia innecesaria y la transmisión de resistencia a los medicamentos para el VIH a nivel de la población	88
Vigilancia de la transmisión de la resistencia	89
<i>Indicadores de alerta temprana de la emergencia de resistencia a los medicamentos</i>	90
18. Orientaciones futuras para mejorar el acceso al tratamiento en entornos de recursos limitados	91
Anexo 1. Determinación de estadios clínicos de la enfermedad del VIH en adultos y adolescentes	95
Anexo 2. Criterios para definir eventos clínicos relacionados con el VIH en adultos y adolescentes	97
Anexo 3. Dosis de medicamentos antirretrovirales para adultos y adolescentes	102
Anexo 4. Almacenamiento de fármacos antirretrovirales	103
Anexo 5. Medicamentos que interactúan con los antirretrovirales	104
Anexo 6. Capacidades escalonadas de los laboratorios para la vigilancia del TARV en entornos de recursos limitados	108
Anexo 7. Clasificación en grados de gravedad de algunas toxicidades clínicas y de laboratorio	116
Anexo 8. Cuadro del manejo de la toxicidad según los síntomas	119
Anexo 9. Clasificación de la madurez sexual (estadios de Tanner)	120
Anexo 10. Combinaciones de dosis fija actualmente disponibles (coformulaciones y blísteres combinados) de antirretrovirales que se utilizan en regímenes de primera y segunda línea	122
Anexo 11. Recomendaciones sobre el uso de la profilaxis primaria con cotrimoxazol entre los adultos y adolescentes	123
Referencias	127

SIGLAS Y ABREVIATURAS

/r	baja dosis de ritonavir	INTI	inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa
3TC	lamivudina	INNTI	inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
AC	anticuerpos	INH	isoniacida
ABC	abacavir	IMC	índice de masa corporal
ACTG	Grupo de Ensayos Clínicos de sida (del inglés: AIDS Clinical Trials Group)	IO	infección oportunista
ADN	ácido dioxirribonucleico	IP	inhibidor de proteasa
ALT	alanino aminotransferasa	ITS	infección de transmisión sexual
ARN	ácido ribonucleico	HDL	lipoproteína de alta densidad
ARV	antirretroviral	LCR	líquido cefalorraquídeo
AST	aspartato aminotransferasa	LDH	deshidrogenasa láctica
ATV	atazanavir	LGP	linfadenopatía generalizada persistente
AUC	área bajo la curva	LMP	leucoencefalopatía multifocal progresiva
AZT	zidovudina	LV	leucoplasia oral vellosa
b.d	dos veces al día	LSN	límite superior normal
BAAR	bacilo ácido alcohol resistente	LPV	lopinavir
CDF	combinación de dosis fija	NET	necrólisis epidérmica tóxica
CE	cobertura entérica	NFV	nelfinavir
CGD	cápsulas de gel duro	NVP	nevirapina
CMV	citomegalovirus	OMS	Organización Mundial de la Salud
CTX	cotrimoxazol	ONUSIDA	Programa de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida
CV	carga viral	PJP	Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
d4T	estavudina	PETRA	Estudio de transmisión perinatal (del inglés: Perinatal Transmission Study)
DART Study	Estudio de Desarrollo de Tratamiento Antirretroviral (del inglés: Development of Antiretroviral Therapy Study (África))	PTMI	prevención de la transmisión materno-infantil
ddl	didanosina	PVV	personas viviendo con VIH
EFV	efavirenz	PVVS	personas viviendo con VIH/sida
EIA	enzimoinmunoensayo	RBV	ribavirina
ETA	estimulantes de tipo anfetamina	RGB	recuento de glóbulos blancos
EUA	Estados Unidos de América	RT	transcriptasa inversa
FDA	Food and Drug Administration (Estados Unidos)	RTV	ritonavir
FPV	fosamprenavir	RxTx	radiografía de tórax
FTC	emtricitabina	sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
GDG	Grupo responsable del Desarrollo de las Guías de la OMS (del inglés: Guidelines development group)	SNC	sistema nervioso central
GELAC	Grupo de Expertos de Latinoamérica y el Caribe para la adaptación de las guías regionales gastrointestinales	SRI	síndrome de reconstitución inmune
GI	gastrointestinal	SSJ	síndrome de Stevens-Johnson
GSS	gota de sangre seca	SQV	saquinavir
Hb	hemoglobina	TARV	tratamiento antirretroviral
HIVNET	Red para ensayos de prevención del VIH (del inglés: HIV Net for Prevention Trials)	TB	tuberculosis
HIVResNet	Red Global de Resistencias Medicamentosas del VIH (del inglés: Global HIV Drug Resistance Network)	TDF	tenofovir disoproxil fumarato
IDV	indinavir	TDO	terapia directamente observada
		TSO	tratamiento de sustitución de opioides
		UDI	usuarios de drogas inyectables
		VHB	virus hepatitis B
		VHC	virus hepatitis C
		VHS	virus herpes simplex
		VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

1. INTRODUCCIÓN

En Latinoamérica y el Caribe el número estimado de personas que recibe tratamiento para el VIH se ha ido incrementando gradualmente y a pesar de variaciones considerables entre países, inclusive en el ámbito de un mismo país, la cobertura global a fines del año 2005 alcanzaba el 74% (55-96%) (1). A nivel internacional y desde que se declaró una emergencia mundial, para acortar la brecha en el acceso al tratamiento y con el lanzamiento de la iniciativa “3 x 5” de la OMS y ONUSIDA en Diciembre de 2003, el número de personas que reciben TARV ha aumentado en más de tres veces. En los entornos de recursos limitados los programas de TARV muestran tasas de eficacia similares a las reportadas por los países desarrollados (2).

En la actualidad se considera al TARV como parte de una respuesta integral para la prevención, el apoyo y la atención de la infección por el VIH. Desde un punto de vista global el grupo de países del Grupo de los ocho (G-8) se comprometió a lograr el acceso universal al TARV para todos los individuos que lo necesiten, y este compromiso ha sido confirmado por la Asamblea General de las Naciones Unidas (resolución A/60/1.43). Se espera lograr este objetivo a fines del año 2010.

Gran parte de este progreso se ha producido después de la publicación del documento titulado *Scaling up of the antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach* que se completó a fines del año 2003 y que la OMS publicó a principios del año 2004. En este documento las opciones de tratamiento se consolidaron en dos potentes regímenes secuenciales denominados TARV de primera y de segunda línea, y a la vez se diseñaron enfoques para simplificar el monitoreo clínico e inmunológico. En una evaluación reciente se señaló que la mayor parte de los países más afectados por la epidemia han adoptado estas recomendaciones de la OMS o las han utilizado como marco para formular las recomendaciones nacionales (3).

La elaboración de un formulario simple de fármacos ARV de primera línea para adultos ha estimulado la producción de combinaciones de fármacos de primera línea a dosis fija que ya, por lo menos, 23 proveedores los tienen disponibles. Además, entre los años 2003 y 2005 el precio de los medicamentos antirretrovirales

para los regímenes de primera línea se redujo entre un 35-53%, particularmente en los países de bajos ingresos.

Las nuevas evidencias y las experiencias programáticas llevadas a cabo desde el año 2003 hicieron indispensable que la OMS actualice las recomendaciones de TARV para adultos, esto ha dado lugar a la versión 2006 del documento titulado *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resources limited settings: Toward the universal access. Recommendations for a public health approach*. En el 2006 la OMS también ha actualizado las recomendaciones para la profilaxis de la transmisión materno-infantil del VIH en el documento *Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants in resource-limited settings: Towards universal access. Recommendations for a public health approach* y ha decidido publicar un documento separado para el tratamiento antirretroviral en niños titulado *Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children in resource-limited settings: Towards universal access. Recommendations for a public health approach*.

Con la intención de adaptar estas recomendaciones al contexto y las particularidades de Latinoamérica y el Caribe la OPS ha liderado un proceso de adaptación de estos documentos. El proceso comenzó con la revisión crítica de las traducciones al español por un grupo de expertos y responsables de Programas de VIH/sida de varios países de la región que continuó con una consulta regional en la que intervinieron dicho grupo de expertos (entre otros, clínicos, jefes de programas nacionales, PVV, representantes de asociaciones de la sociedad civil, otros representantes de gobiernos y organizaciones subregionales, representantes de otras organizaciones como UNICEF) y miembros de la OPS y de la OMS. Dicha consulta regional se desarrolló entre los meses de Septiembre y Octubre del año 2006 en la República Dominicana con el objeto de revisar la evidencia y consensuar los cambios que debían introducirse en los documentos como fruto de la adaptación regional. Este proceso de revisión y adaptación continuó con varias reuniones virtuales (vía *lluminate*) con un grupo mayor de revisores y participantes expertos (incluyendo a algunos expertos de sociedades científicas de la región) hasta el mes de Junio de 2007. El presente documento muestra los cambios introducidos durante este proceso a la revisión 2006 del documento de la OMS *Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents in resources limited settings: Toward the universal access. Recommendations for a public health approach*.

ELEMENTOS Y ESTÁNDARES ESENCIALES PARA PROGRAMAS DE TRATAMIENTO INTEGRAL DEL VIH

El TARV se deberá proporcionar como parte de la atención integral de la infección por el VIH. En ésta deben tener un papel destacado la prevención de la transmisión, el diagnóstico temprano y la prevención de las infecciones oportunistas, y tiene que incluir la provisión de la profilaxis con cotrimoxazol, el manejo de infecciones oportunistas y las comorbilidades, el soporte nutricional, la atención psicosocial y los cuidados paliativos.

Garantizar el acceso a los medicamentos, en particular al TARV, es una parte esencial de la respuesta a las necesidades de salud de las personas que viven con VIH y a la epidemia del VIH. Sin embargo, las necesidades médicas, emocionales, sociales y económicas de dichas personas son mucho más extensas y el acceso a los medicamentos se debería considerar como una parte del manejo clínico integral de las personas que viven con VIH. Los objetivos de un programa de atención de VIH son reducir la morbilidad y mortalidad relacionada con el VIH, mejorar la calidad de vida para las personas que viven con el VIH, eliminar o reducir el estigma y el impacto psicosocial del VIH, y reducir la transmisión del VIH. La atención de pacientes con VIH requiere la transformación de un sistema que es esencialmente reactivo (o que responde principalmente cuando una persona está enferma) hacia uno proactivo (centrado en mantener una persona lo más saludable posible). Elementos básicos de este sistema son:

- Asegurar una atención clínica eficaz y eficiente que fomente el auto-cuidado.
- Trabajar en equipo multidisciplinario, definir las funciones y distribuir las tareas entre todos los miembros del equipo de acuerdo a roles y responsabilidades previamente definidas.
- Prestar una atención planificada y programada.
- Asegurar el seguimiento del paciente por el equipo de atención.
- Administrar una atención que los pacientes puedan comprender y que sea adecuada a sus antecedentes culturales.
- Asegurar la presencia de una red de apoyo emocional y social.

La atención integral en VIH/sida consta de cuatro elementos interrelacionados definidos en 1999 por Eric Van Praag y Daniel Tarantola (4) cada uno de los cuales se compone de varios puntos. En la siguiente tabla se recoge a modo de ejemplo un paquete esencial de atención integral para el VIH que incluye los servicios de prevención, tratamiento y apoyo.

Elementos de una atención integral	
Manejo Clínico	<p>Diagnóstico precoz y acertado</p> <p>Estadificación del paciente y seguimiento, incluyendo evaluación con pruebas de laboratorio si las mismas están disponibles</p> <p>Indicación racional de tratamiento y seguimiento del tratamiento</p> <p>Manejo de infecciones oportunistas, profilaxis y tratamiento que incluya la TB</p> <p>Manejo de toxicidades medicamentosas</p> <p>Salud oral</p>
Cuidados generales	<p>Promoción del auto-cuidado</p> <p>Cuidados paliativos</p> <p>Atención domiciliaria</p> <p>Promoción de prácticas adecuadas de higiene y nutrición</p> <p>Apoyo a la adherencia al tratamiento</p>
Intervenciones de prevención y promoción	<p>Prueba y consejería, incluyendo a familias</p> <p>Promoción de la salud sexual y reproductiva, incluyendo la provisión de condones</p> <p>Promoción de las medidas de precaución universal</p> <p>Prevención de la transmisión y re-infección por el VIH y otras ITS</p> <p>Educación a los proveedores de atención en el hogar y a la familia</p> <p>Estrategias de reducción de daños</p> <p>Referencias a otros grupos y servicios</p>
Consejo y apoyo emocional	<p>Apoyo psicosocial y espiritual, en especial reducción del estrés y la ansiedad</p> <p>Planificación de la reducción del riesgo y apoyo para sobrellevar la enfermedad, aceptar el estado serológico en cuanto al VIH y la comunicación a otras personas</p> <p>Vivir siendo VIH positivo y planificación para el futuro de la familia</p> <p>Apoyo a la adherencia al tratamiento</p> <p>Apoyo a huérfanos</p> <p>Referencias a otros grupos y servicios (legal, de vivienda, financieros, etc.)</p>

Los programas de atención integral para las personas que viven con VIH y sus sistemas de apoyo deberían abarcar servicios que van desde la educación y las intervenciones médicas al manejo de casos que requieren servicios sociales, apoyo nutricional así como cuidados paliativos. Correspondería que estos programas sirvan también para mejorar la situación emocional de las personas afectadas y velar para que cuenten con los medios para llevar una vida digna y con respeto hacia sí mismos. La formulación de programas de atención integral para el VIH/sida no se tendría que considerar como una distracción de los recursos de las actividades de prevención sino como una estrategia para ampliar su impacto.

Por este motivo la base de estas recomendaciones de tratamiento antirretroviral continúa siendo la adopción de un enfoque de salud pública para una atención integral del VIH. Esta estrategia está basada en un enfoque poblacional equitativo, con participación comunitaria y con una atención descentralizada e integrada. Su premisa es que la prestación

de servicios basados en evidencia científica, simplificados y estandarizados es también atención de calidad. Por ello, la provisión de tratamiento antirretroviral con un enfoque de salud pública se orienta a maximizar la supervivencia de la población mediante la secuenciación estandarizada de los fármacos antirretrovirales mediante enfoques simplificados y una monitorización básica clínica y de laboratorio; incluyendo los principios básicos de la atención de las enfermedades crónicas con enfoque particular en la adherencia al tratamiento, la provisión de un servicio de salud integrado y descentralizado, y la reducción de la transmisión del VIH. También deben considerarse los requisitos operativos y programáticos necesarios para lograr un acceso sostenible a una terapia efectiva en entornos de recursos limitados en los que no resulta factible la atención individualizada de los pacientes mediante la utilización de médicos especializados.

PRINCIPALES CONCEPTOS DESARROLLADOS EN LAS RECOMENDACIONES

La OPS pone a disposición de los países de la región estas recomendaciones como una herramienta de referencia para la formulación de las recomendaciones nacionales de TARV. Se han mantenido los conceptos básicos de las guías de la OMS del año 2003: un tratamiento de primera línea basado en dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) más un inhibidor no nucleósido (INNTI); un esquema de segunda línea con dos INTI y un inhibidor de la proteasa (IP); el manejo simplificado de los pacientes y el monitoreo estandarizado de laboratorio para decidir cuando iniciar el tratamiento, cuando sustituirlo en caso de toxicidad, cuando cambiarlo por fracaso del tratamiento o cuando suspenderlo. Además estas guías orientan sobre el uso de TARV en mujeres en edad fértil, sobre la falla de la terapia de segunda línea, sobre el TARV en pacientes con coinfección de TB/VIH, sobre el TARV en usuarios de drogas inyectables (UDI), sobre la coinfección por hepatitis virales y un anexo de profilaxis de infecciones oportunistas.

Se han revisado los medicamentos ARV recomendados para el enfoque de primera línea con INTI/INNTI ampliándose el formulario de INTI de primera línea al agregar tenofovir, abacavir, didanosina y emtricitabina como opciones alternativas al esquema de primera línea basado en zidovudina y lamivudina (AZT/3TC). Los tres primeros fármacos se reservaban anteriormente para el TARV de segunda línea. Se ha decidido incluirlos en el esquema de primera línea por la facilidad de uso (todos pueden administrarse una vez al día), a lo que se agrega el buen perfil de seguridad del tenofovir

(TDF), y en el caso del abacavir (ABC) para facilitar la implementación de un enfoque familiar ya que este fármaco se utiliza en los esquemas de primera línea en niños. La emtricitabina (FTC) es un nuevo fármaco de características similares a la lamivudina (3TC). En estas recomendaciones, al igual que en las principales recomendaciones internacionales, la estavudina (d4T) (fármaco ampliamente utilizado en los programas nacionales como el INTI de elección para acompañar al 3TC en el tratamiento de primera línea debido a su costo y disponibilidad) ya no se incluye como fármaco de elección debido a la preocupación por la toxicidad a largo plazo. (5, 6). Aunque se agregaron al formulario nuevos fármacos, como TDF o FTC, la OPS/OMS reconoce que el precio de los fármacos seguirá constituyendo un elemento central que debe ser considerado cuando los programas nacionales establezcan las opciones de tratamiento.

Con estos cambios se puede construir un régimen ARV compuesto por tres INTI como alternativa al régimen estándar de primera línea basado en INTI/INNTI. El uso de tres INTI puede considerarse en ciertas situaciones como el tratamiento de la coinfección VIH/tuberculosis, la intolerancia a los INNTI, la insuficiencia hepática por hepatitis B o C, o en mujeres con un recuento de CD4 mayor a 250 células/mm³. Aunque existen evidencias de estudios aleatorizados de que ciertas combinaciones de tres INTI son virológicamente menos eficaces que la terapia estándar de primera línea basada en dos INTI/INNTI este enfoque simplifica el manejo de la toxicidad y de las interacciones medicamentosas en la terapia de primera línea y, lo que es más importante, preserva la clase de IP para poder utilizarlos en los regímenes de segunda línea.

La terapia de segunda línea para los pacientes que presentaron un fracaso del esquema de primera línea continúa basándose en un IP idealmente acompañado por dos INTI previamente no utilizados para minimizar la resistencia cruzada.

Se recomienda utilizar IP reforzados con dosis bajas de ritonavir (IP/r) con el fin de aumentar la potencia. Los IP se reservan para la terapia de segunda línea ya que su uso en un régimen de primera línea elimina opciones de segunda línea en lugares con un formulario limitado. No existen opciones duraderas o potentes para recomendar después de un fracaso a un régimen de primera línea basado en IP debido a las escasas opciones de medicamentos que existen en el sector público en países de limitados recursos.

Un tratamiento exitoso es aquel que logra una disminución del riesgo de infecciones oportunistas y de muerte por VIH/sida debido a la recuperación inmunológica que se evidencia por un aumento de células CD4 en sangre periférica y una disminución significativa de la CV en plasma idealmente a valores indetectables (5). El monitoreo de la CV aún no está disponible de forma rutinaria en todos los programas de TARV en LAC debido a su costo y a la complejidad de la tecnología actual. Sin embargo, es po-

sible que esta situación cambie cuando se puedan desarrollar tecnologías más simples, menos costosas y disponibles en el lugar de atención.

Aún cuando las pruebas de CV estuvieran disponibles se debe reconocer que no todos los pacientes en tratamiento logran una supresión efectiva de la CV. Se calcula que entre los pacientes que alcanzaron una CV indetectable el 20% presentará un fracaso virológico en los siguientes 3 años (7). Además, en pacientes que alcanzaron una CV indetectable un solo valor de CV detectable no permite confirmar que el esquema de tratamiento está fracasando. También existen otras causas que pueden asociarse a un aumento transitorio de la CV como adherencia insuficiente al tratamiento, falta de provisión de fármacos ARV, interacciones medicamentosas entre ARV o con otras medicaciones, episodios previos de vacunación o interurrencias infecciosas, etc.; por lo tanto, valores aislados de CV detectable se deben confirmar después de excluir las causas anteriormente señaladas. Por todo esto la definición de fracaso por una CV detectable en un paciente en tratamiento es demasiado estricta para un enfoque de salud pública. El monitoreo de la CV representa un desafío para los programas con este enfoque ya que su utilización puede promover un cambio más rápido a esquemas de segunda línea, pero su uso adecuado evitaría la acumulación de resistencia de alto nivel en el paciente y en la comunidad.

En caso de fracaso virológico algunos pacientes pueden continuar beneficiándose de un esquema de TARV debido a que no presentan una pérdida significativa de linfocitos CD4 por un período variable, en especial asociados a valores de CV relativamente bajos. Sin embargo, aún no se ha establecido un umbral de CV en estos pacientes que no conlleve un riesgo alto de generación de resistencia o de progresión clínica. Esta información es muy importante en lugares donde se dispone solo de dos regímenes efectivos (primera y segunda línea) y en los que solo se puede realizar con seguridad un cambio de esquema y donde es de esperar que la eficacia de los INTI en el régimen de segunda línea esté comprometida por la inevitable acumulación de mutaciones asociadas a resistencia cuando el cambio se basa en un fracaso clínico o inmunológico.

Se necesitan pruebas con tecnología simple y que puedan estar disponibles en el punto de atención. Con el aumento de la demanda se están validando pruebas cada vez más simples y de menor costo (8, 9).

2. OBJETIVOS DEL DOCUMENTO

Esta publicación tiene por objeto constituirse en una herramienta de referencia para los países de Latinoamérica y el Caribe que están formulando o revisando sus recomendaciones nacionales de TARV en adultos y adolescentes postpuberales (véase en el Anexo 9 los estadios puberales de Tanner). Las recomendaciones están dirigidas principalmente a los administradores de programas nacionales y regionales de VIH, a los administradores de organizaciones no gubernamentales que prestan servicios de atención del VIH y a otros responsables de la formulación de políticas que estén involucrados en la ampliación de la atención integral y el TARV del VIH; además, la información técnica y clínica sobre TARV permite que sean utilizadas también por los profesionales involucrados en la provisión de TARV.

El enfoque simplificado con normas basadas en la evidencia continúa siendo la base de las recomendaciones de la OPS/OMS para el inicio y el monitoreo del TARV. El material presentado toma en cuenta la evidencia publicada recientemente y la experiencia de programas sólidos de ampliación de TARV que se basan en diferentes niveles de evidencia provenientes de pruebas clínicas aleatorizadas, estudios científicos de alta calidad, datos de la observación de cohortes y, cuando se carece de evidencias suficientes, en la opinión de expertos. La clasificación que figura en el cuadro 1 indica la fuerza con la que estas recomendaciones deberían ser consideradas para su implementación por los programas regionales y nacionales. La eficacia en función del costo no se considera explícitamente como parte de la recomendación aunque cuando se adapten estas recomendaciones a los programas regionales y nacionales deberán tenerse en cuenta la realidad de los recursos humanos, la infraestructura del sistema de salud y los aspectos socioeconómicos.

Cuadro 1. Clasificación de las recomendaciones y niveles de evidencias

Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia para guiar la recomendación
A. Recomendado (debe seguirse) B. Debe considerarse (aplicable en la mayoría de las situaciones) C. Optativo	I. Por lo menos un ensayo controlado aleatorizado con objetivos clínicos, de laboratorio o programáticos II. Por lo menos un estudio de alta calidad o varios estudios apropiados con objetivos clínicos, de laboratorio o programáticos III. Datos de observación de cohortes, uno o más estudios de caso/control o estudios de análisis realizados adecuadamente IV. Opinión de expertos basada en la evaluación de otras evidencias

Adaptado de “Red de evidencias de la OMS”, <http://www.euro.who.int/HEN/Syntheses/hepatitisC/20050408-5>; EBM-Guidelines, Evidence-based medicine, <http://www.ebm-guidelines.com>

3. DESARROLLO DE LAS RECOMENDACIONES

En Junio de 2005 la OMS convocó una reunión del Grupo de Desarrollo de Recomendaciones (GDG) con el fin de actualizar las recomendaciones existentes sobre TARV para entornos de recursos limitados. Este grupo reconoció que, si bien estas guías tienen por objeto principal proporcionar una base técnica para la ampliación de los programas de TARV en el ámbito nacional, las recomendaciones respaldadas por la evidencia y la experiencia constituyen una poderosa herramienta para promover un mayor acceso al TARV, y también podrían incentivar el aumento de la producción así como la reducción del costo de los medicamentos ARV y las pruebas de laboratorio (incluidas las pruebas de CD4 y CV). Asimismo se consideró necesario que estas recomendaciones destacaran la importancia de prevenir la transmisión secundaria del VIH y enfatizaran que el mayor acceso al TARV ofrece más oportunidades para mejorar los esfuerzos de prevención.

Además de las recomendaciones técnicas referidas al uso del TARV el GDG consideró que deben incluirse las siguientes recomendaciones claves:

- Debe promoverse una mayor disponibilidad de pruebas apropiadas y asequibles de CD4 y CV para orientar la decisión sobre cuando cambiar regímenes de TARV.
- Debe seguir promoviéndose la provisión gratuita o a precios muy reducidos del TARV en el lugar de atención.
- Deben respaldarse los esfuerzos enfocados a asegurar el acceso a individuos vulnerables.

Estos conceptos fueron refrendados por el Grupo de Expertos de Latinoamérica y el Caribe para la adaptación de las guías regionales (GELAC) reunidos en el año 2006 en la República Dominicana. El GELAC también reconoció que el campo del tratamiento del VIH evoluciona rápidamente y que constantemente se publican nuevas evidencias e importantes avances y, por lo tanto, será inevitable realizar nuevas revisiones y actualizaciones de acuerdo a la evidencia científica disponible. Mientras tanto, un subgrupo continuará examinando los nuevos datos y evidencias, y se formularán actualizaciones y recomendaciones pertinentes que estarán disponibles en el sitio Web de la OMS.

4. ¿CUÁNDO INICIAR EL TARV EN ADULTOS Y ADOLESCENTES?

La decisión de iniciar el TARV en adultos y adolescentes se basa en la evaluación clínica e inmunológica. Con la intención de facilitar la rápida ampliación de los programas de TARV con miras a lograr el acceso universal la OPS/OMS destaca la importancia de los parámetros clínicos para decidir iniciar el TARV. Sin embargo, se debe reconocer que el valor de los estadíos clínicos se mejora al incorporar la información adicional del recuento de células CD4. Si bien la OPS/OMS sigue promoviendo la mayor disponibilidad de pruebas asequibles de CD4 en el sitio de atención la falta de este parámetro no debe demorar el inicio del TARV si el paciente es clínicamente elegible. La OPS/OMS insta a los programas nacionales a tener un mayor acceso a pruebas para medir las células CD4.

El proceso de indicar el TARV implica además evaluar la disposición del paciente para iniciar esta terapia y asegurar la comprensión de lo que esto implica (necesidad de continuar la terapia de por vida y las cuestiones relacionadas con adherencia y toxicidad). Cuando se decide iniciar el TARV es importante facilitar la contención psicosocial y el acceso a grupos de apoyo constituidos por pares y familiares, así como también posibilitar un soporte nutricional adecuado.

EVALUACIÓN CLÍNICA BASAL DE ADULTOS Y ADOLESCENTES POSPÚBERES INFECTADOS POR EL VIH

Recientemente se ha revisado la clasificación de la OMS de enfermedades clínicas asociadas al VIH con el fin de proporcionar una mayor consistencia entre los sistemas de estadificación pediátricos y del adulto (cuadro 2).

Cuadro 2. Clasificación de la OMS de enfermedades asociadas al VIH^a	
Clasificación de enfermedades clínicas asociadas al VIH	Estadio clínico de la OMS
Asintomática	1
Leve	2
Avanzada	3
Grave	4

^a Véanse más detalles en los Anexos 1 y 2.

Los estadios clínicos se utilizan para casos serológicamente confirmados de infección por VIH y deben utilizarse y registrarse durante la evaluación inicial (primera visita) de un paciente que ingresa a un programa de atención y tratamiento. Estos estadios también se utilizan para decidir cuando iniciar la profilaxis con cotrimoxazol y el inicio o el cambio del TARV cuando no se dispone de pruebas de CD4. Los anexos 1 y 2 detallan los eventos clínicos de cada estadio y los criterios para reconocerlos.

El TARV mejora la situación clínica y revierte en forma efectiva los estadios clínicos en los pacientes sintomáticos. Sin embargo, el valor de estos estadios en el monitoreo de la eficacia, en la definición del fracaso y en la decisión sobre cuando se debe cambiar el TARV cuando no se dispone de monitoreo de laboratorio no está bien establecido y se necesitan con urgencia más estudios sobre estos puntos.

EVALUACIÓN INMUNOLÓGICA BASAL DE ADULTOS Y ADOLESCENTES POSPÚBERES INFECTADOS POR EL VIH

El momento óptimo para iniciar el TARV sería antes que el paciente presente síntomas o desarrolle la primera infección oportunistas. La evaluación inmunológica (mediante el recuento de CD4) constituye la forma ideal de abordar esta situación. La realización de un recuento basal de células CD4 no solamente orienta la decisión de cuando iniciar la terapia sino que resulta esencial para el monitoreo del TARV. En el cuadro 3 se resumen los criterios inmunológicos para el inicio del TARV.

El valor de referencia que marca un riesgo sustancialmente elevado de progresión de la enfermedad clínica es un recuento de CD4 inferior a 200 células/mm³. Los pacientes deberían comenzar preferentemente la terapia antes que el recuento de células CD4 disminuya a valores de 200 células/mm³ o menores [A-I].

Cuadro 3. Criterios de CD4 para el inicio del TARV en adultos y adolescentes

CD4 (células/mm ³) ^a	Recomendación de tratamiento ^b
<200	Tratar independientemente del estadio clínico ^c [A-I]
200–350	Evaluar la necesidad de iniciar el tratamiento e iniciarlo antes que el recuento de CD4 disminuya a menos de 200 células/mm ³ ^{c,d} [A-I]
>350	No iniciar el tratamiento [A-III]

^a El recuento de células CD4 deberá medirse después de la estabilización de cualquier condición intercurrente.

^b El recuento de células CD4 suplementa la evaluación clínica y en consecuencia debe utilizarse en combinación con la determinación del estadio clínico.

^c Una disminución en el recuento de células CD4 por debajo de 200 células/mm³ se asocia a un significativo incremento de infecciones oportunistas y muerte.

^d Se recomienda el inicio del TARV para todos los pacientes en estadio clínico 4 de la OMS y considerarlo para los pacientes en estadio clínico 3, particularmente en condiciones como pérdida de peso inexplicable, diarrea crónica de causa desconocida > 1 mes y anemia, neutropenia o plaquetopenia grave sin explicación.

Se desconoce el momento óptimo para iniciar la terapia con recuentos de células CD4 entre 200-350 células/mm³. Estos pacientes requieren una evaluación clínica e inmunológica regular, vigilando el porcentaje de declinación de los linfocitos CD4.

En pacientes con un estadio clínico 4 de la OMS se debe iniciar el tratamiento independientemente del recuento de linfocitos CD4 [A-I].

Cuando no se dispone de recuento de CD4 también se recomienda iniciar tratamiento en todos los pacientes con estadio clínico 3.

Cuando el recuento de CD4 está disponible debe considerarse el inicio de tratamiento en pacientes en estadio 3 si los valores se encuentran entre 350 y 200 células/mm³ ya que a este nivel existe una deficiencia inmunológica funcional.

Ciertas condiciones del estadio 3 pueden estar asociadas a una inmunosupresión grave o ser consecuencia de una infección oportunista no diagnosticada (por ejemplo, la pérdida de peso mayor del 10% de causa inexplicable o la diarrea crónica), o ser secundarias a una afectación directa por el VIH (por ejemplo, anemia, neutropenia o plaquetopenia graves), y pueden mejorar con un inicio más temprano del TARV.

Debido a que la tuberculosis pulmonar y las infecciones bacterianas graves pueden presentarse con cualquier nivel de CD4 se podría retrasar el TARV en pacientes con recuentos mayores de 200 células/mm³, vigilando estrictamente la evolución clínica e inmunológica a fin de iniciarlo antes que el recuento de CD4 disminuya por debajo de esa cifra.

En pacientes con estadio clínico 1 o 2 un recuento de CD4 inferior a 200 células/mm³ constituye una clara indicación de necesidad de tratamiento [A-I]. Si bien no existen datos de ensayos aleatorizados sobre el nivel de células CD4 a partir del cual se debe

iniciar la terapia en personas asintomáticas los datos de una serie de estudios han demostrado que la progresión de la enfermedad es mayor en personas que comienzan la terapia ARV con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/mm³ que en las que inician la terapia con recuentos por encima de este valor (10-15).

En general, estos estudios no han podido detectar diferencias entre personas que inician TARV con recuentos de CD4 entre 200-350 células/mm³ y aquellas con recuentos > 350 células/mm³. Si el recuento de CD4 es >350 células/mm³ debería demorarse la terapia ARV.

El recuento absoluto de células CD4 fluctúa en distintos individuos, y puede variar con enfermedades intercurrentes. Si es posible las pruebas de CD4 deben repetirse cuando la decisión de iniciar o modificar el tratamiento depende de estos valores. Las mediciones consecutivas son más informativas que el valor individual ya que reflejan tendencias a lo largo del tiempo y la respuesta a la terapia.

En el cuadro 4 se resumen las recomendaciones para iniciar el TARV de acuerdo con los estadios clínicos y la disponibilidad de indicadores inmunológicos.

EVALUACIÓN VIROLÓGICA DE ADULTOS Y ADOLESCENTES INFECTADOS POR EL VIH

Para el inicio del tratamiento no se considera indispensable medir la CV plasmática. La decisión de iniciar tratamiento se debe tomar basándose en el estadio clínico y el recuento de CD4.

Cuadro 4. Recomendaciones para iniciar el TARV en adultos y adolescentes de acuerdo con los estadios clínicos y la disponibilidad de indicadores inmunológicos		
Estadios clínicos de la OMS	No se dispone de pruebas de CD4	Se dispone de pruebas de CD4
1	No tratar [A-III]	Tratar si el recuento de CD4 es inferior a 200 células/mm ³ ^a [A-I]
2	No tratar [B-III]	
3	Tratar [A-III]	Considerar el inicio tratamiento según la evolución si el recuento de CD4 es inferior a 350 células/mm ³ ^{a,b} . Iniciar el TARV antes que el recuento de CD4 disminuya a menos de 200 células/mm ³ [B-II]
4	Tratar [A-III]	Tratar independientemente del recuento de CD4 ^a [A-I]

^a Realizar control de CD4 al menos cada 6 meses y decidir el inicio de TARV según evolución

^b Se recomienda iniciar TARV en todos los pacientes infectados por el VIH con CD4 <350 células/mm³, pérdida de peso >10%, diarrea crónica con más de 1 mes de duración y de causa desconocida, y anemia o neutropenia grave de causa no explicada.

5. ¿CON QUÉ INICIAR EL TARV? REGÍMENES ANTIRRETROVIRALES DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADOS

CONSIDERACIONES PARA EL TRATAMIENTO BASADO EN UN ENFOQUE DE SALUD PÚBLICA

El enfoque de salud pública para la ampliación del TARV en entornos de recursos limitados tiene por finalidad respaldar el desarrollo de programas de tratamiento que puedan alcanzar al mayor número posible de pacientes. En la edición del año 2003 de estas recomendaciones (16) se sugirió que los países debían seleccionar un régimen de primera línea y un número limitado de esquemas de segunda línea, y se tuvo en cuenta que aquellos individuos que no los toleren o que fracasen con los regímenes de primera y segunda línea deberían referirse a profesionales clínicos con más experiencia. El empleo de regímenes estandarizados ha sido un factor esencial en la ampliación del acceso al TARV en países con recursos limitados. Cuando se diseña un plan de tratamiento es importante maximizar la duración y la eficacia de cualquier régimen de primera línea mediante un enfoque que facilite la adherencia. Cuando se seleccionan los regímenes antirretrovirales que se consideran apropiados deben tenerse en cuenta los siguientes factores:

- Conveniencia de la formulación de los fármacos, en especial la disponibilidad de CDF (véase el Anexo 10).
- Licencias aprobadas por las autoridades nacionales de regulación de medicamentos para el producto y las dosis recomendadas.
- Perfil de toxicidad.
- Requerimiento de monitoreo de laboratorio.
- Posibilidad de mantener opciones futuras de tratamiento (secuencia de ARV).
- Posibilidad de facilitar la adherencia (ARV con una o dos dosis diarias).
- Condiciones prevalentes existentes (TB y hepatitis virales).

- Consideraciones especiales para mujeres con posibilidad de embarazo o embarazadas.
- Disponibilidad de fabricantes locales e internacionales, que incluye la provisión y la logística de la cadena de abastecimiento.
- Precio¹ y costo-efectividad.

El mayor número de opciones contenido en las recomendaciones actualizadas sobre tratamientos de primera línea no supone necesariamente mayores demandas en los formularios del país con respecto al número de medicamentos que deben mantenerse en stock. La OPS/OMS aconseja que los administradores de programas nacionales revisen estas recomendaciones y respondan las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es el régimen de primera línea apropiado para la población?
- ¿Qué medicamentos deben estar rápidamente disponibles en caso de necesidad de sustitución por intolerancia o toxicidad, o circunstancias especiales como embarazo o tuberculosis activa?
- ¿Qué fármacos INTI deben reservarse para el esquema de segunda línea?

Para obtener información más actualizada sobre los antirretrovirales disponibles para entornos de recursos limitados puede consultarse la última edición de *Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS* publicada por UNICEF/ONUSIDA/OMS/MSF y disponible en http://www.who.int/medicines/areas/access/med_prices_hiv_aids/en/

Respondiendo estas preguntas se puede mantener un formulario limitado de medicamentos para el régimen de primera línea que tiene como objetivo mantener los esquemas del programa lo más simplificados posible. Para aquellos programas que se proponen revisar sus regímenes puede existir un período de mayor complejidad de sus formularios durante la transición. La OPS/OMS ofrece las siguientes sugerencias para aquellos programas que desean iniciar o mantener un régimen de primera línea basado en un INNTI:

- Seleccionar NVP o EFV como los INNTI de elección; ambos deberían estar disponibles para sustituirse mutuamente en caso de toxicidad y para las consideraciones relacionadas con embarazo o tuberculosis.

¹ Para obtener información más actualizada sobre los antirretrovirales disponibles para entornos de recursos limitados, puede consultarse la última edición de *Sources and prices of selected medicines and diagnostics for people living with HIV/AIDS*, publicada UNICEF/ONUSIDA/OMS/MSF, y disponible en http://www.who.int/medicines/areas/access/med_prices_hiv_aids/en/

- Elegir *entre* 3TC y FTC. No es necesario disponer de ambos.
- Seleccionar *un* INTI para acompañar a 3TC o FTC con el fin de construir el componente de dos INTI del régimen y una *alternativa* para sustituir.

CONSTRUCCIÓN DEL RÉGIMEN DE PRIMERA LÍNEA

El grupo de trabajo sigue recomendando que el régimen de primera línea para adultos y adolescentes contenga dos INTI más un INNTI (cuadro 5). Esta recomendación se basa en las evidencias disponibles, la experiencia clínica y la factibilidad programática para la introducción amplia de los ARV en entornos de recursos limitados [A-I].

Los regímenes basados en combinaciones de dos INTI más un INNTI son eficaces, generalmente menos costosos que otros regímenes, se dispone de formulaciones genéricas (17), con frecuencia están disponibles como CDF y no requieren cadena de frío. Además, preservan a los inhibidores de la proteasa para ser usados en tratamientos de segunda línea. Las desventajas incluyen: las diferentes vidas medias de los medicamentos que complican los procedimientos para suspender el TARV, el hecho de que una única mutación se relaciona con la resistencia a algunos de estos medicamentos (3TC y los INNTI), y la resistencia cruzada dentro de la clase de INNTI.

Los análogos de la tiacitadina (3TC o FTC) representan el componente fundamental de los regímenes de primera línea. 3TC o FTC se deben utilizar asociados a un análogo de los nucleósidos como AZT, ABC, d4T o ddI, o asociados a un análogo de los nucleótidos (TDF).

El componente INTI de elección está compuesto por 3TC combinado con AZT [A-I]. Pueden considerarse como alternativas las combinaciones 3TC + TDF [B-I], 3TC + ABC [B-I] o 3TC + ddI [B-II], en función de la disponibilidad, el riesgo de toxicidad y la posibilidad de componer un esquema de administración de una vez al día. El FTC puede reemplazar al 3TC en cualquiera de estos esquemas.

A este esquema se debe agregar un INNTI (EFV o NVP) [A-I].

La OMS recomienda que los países adquieran y almacenen una mayor cantidad de los INTI y los INNTI de elección y una cantidad menor de los fármacos que se utilizarán en caso de toxicidad y/o contraindicación de la primera opción. Esto significa adquirir dos INTI y dos INNTI. Por ejemplo, el TDF puede suplantar al AZT en pacientes con anemia secundaria al AZT y la NVP puede ser reemplazada por el EFV en los casos de hepatotoxicidad inducida por NVP.

Cuadro 5. Esquemas de primera línea para adultos y adolescentes

Esquema de elección de primera línea: 2 INTI + 1 INNTI	
<p><u>Componente INTI*</u></p> <p>De elección: AZT + 3TC</p> <p>Alternativos: TDF + 3TC</p> <p>ABC + 3TC</p> <p>ddI + 3TC**</p> <p>Opción alternativa: D4T + 3TC (en casos de toxicidad grave por AZT cuando no se dispone de otras opciones)</p>	<p><u>Componente INNTI</u></p> <p>NVP o EFV</p>
Esquema alternativo de primera línea*** 3 INTI ^a	
<p>AZT + 3TC + ABC</p> <p>AZT + 3TC + TDF</p>	

* El TDF no debería utilizarse con ddI en los esquemas de primera línea ya que esta combinación demostró ser efectiva solo asociada a un IP.

** Algunos expertos recomiendan reservar el uso de ddI para esquemas de segunda línea.

*** El esquema de tres INTI puede considerarse como una alternativa a los regímenes de primera línea cuando están contraindicados los INNTI (mujeres embarazadas con recuentos de CD4 > 250 células/mm³, coinfección con hepatitis viral y ALT > 5 LSN o coinfección con TB), en las reacciones graves a NVP ó EFV, y en los pacientes con importantes problemas de adherencia o cuando se emplea TDO.

^a Los esquemas de INTI han mostrado una menor eficacia en individuos con CV muy alta o enfermedad avanzada, pero por su perfil de seguridad, la posología simple y la disponibilidad en CDF facilita su uso en pacientes con comorbilidades. Otra opción es utilizar un régimen de 2 INTI + IP/r, pero su uso limita opciones futuras por lo que debería reservarse para regímenes de segunda línea.

COMBINACIONES DE ARV QUE DEBEN EVITARSE

La monoterapia o la biterapia no deben utilizarse para tratar infecciones crónicas por el VIH. Tampoco deben utilizarse las siguientes combinaciones de INTI:

- d4T + AZT (antagonismo demostrado)
- d4T + ddI (toxicidad superpuesta)
- 3TC + FTC (similar mecanismo de acción)

Las combinaciones de tres INTI que incluyen TDF + 3TC + ABC o la combinación de TDF + 3TC + ddI seleccionan con frecuencia la mutación K65R y se asocian a elevadas tasas de fracaso virológico temprano y por lo tanto no deben ser utilizadas.

La combinación TDF + ddI no debe ser utilizada salvo en combinación con un IP/r y bajo una estrecha vigilancia hasta que se disponga de más datos [B-IV]. La dosis de ddI debe ajustarse cuando se utiliza en forma concomitante con TDF con el fin de reducir el riesgo de toxicidad (véanse las dosis en el Anexo 3).

SELECCIÓN DE LOS INTI

La lamivudina (3TC) ha sido y sigue siendo fundamental en todos los regímenes ARV de primera línea en entornos de recursos limitados. Constituye un fármaco básico del componente INTI en todas las combinaciones de TARV. Ha demostrado ser un fármaco seguro, tiene un perfil de toxicidad favorable, no es teratogénico, resulta efectiva en la infección por virus de la hepatitis B, su producción es relativamente barata y está ampliamente disponible e inclusive en CDF.

La emtricitabina (FTC) es un nuevo INTI que ha sido incluido recientemente en los regímenes de primera línea recomendados por la OPS/OMS. La FTC está relacionada estructuralmente al 3TC y tiene un efecto similar, comparte la misma eficacia contra el VIH y el VHB, y tiene el mismo perfil de resistencia (18). Está disponible como CDF con TDF y recientemente se aprobó el uso clínico de una coformulación con TDF y EFV como un medicamento único (“tres en uno”). La FTC ya ha sido introducida en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, aunque su costo es todavía más elevado que el del 3TC.

La zidovudina (AZT) se considera uno de los INTI de primera línea de elección. Generalmente es bien tolerada y está ampliamente disponible como CDF (véase el Anexo 10). Los efectos secundarios iniciales relacionadas con AZT incluyen cefalea y náuseas. Puede causar anemia grave y neutropenia. Se recomienda vigilar la hemoglobina antes y durante el tratamiento con AZT. Esto resulta particularmente importante en las zonas con elevada prevalencia de malaria donde la anemia es frecuente. AZT se asocia a complicaciones metabólicas, como acidosis láctica y lipoatrofia, pero en menor medida que el d4T.

El tenofovir (TDF) se incluye como un INTI alternativo por su eficacia, facilidad de uso y perfil de seguridad. El TDF tiene una larga vida media intracelular, puede utilizarse en regímenes de una vez al día, y generalmente es bien tolerado. En raras ocasiones su uso se ha asociado a insuficiencia renal. Aunque algunos estudios sugieren que la frecuencia de compromiso renal es similar en pacientes que reciben esquemas con o sin TDF (19, 20), en un estudio de cohortes este fármaco se asoció a un riesgo mayor de insuficiencia renal (21). Se aconseja reducir la dosis de TDF en pacientes con insuficiencia renal. Por la limitación de los datos sobre su posible efecto sobre el hueso fetal algunos expertos consideran que solamente debe utilizarse en mujeres embarazadas después de haberse considerado otras alternativas. En la actualidad la disponibilidad de TDF como INTI de primera línea es reducida debido a que su costo es mayor a otros INTI, pero se espera que este medicamento pueda obtenerse ampliamente a un costo accesible.

El abacavir (ABC) se ha incluido en la actualización de estas recomendaciones como INTI alternativo en la terapia de primera línea. Esto constituye un cambio con respecto a las recomendaciones del año 2003 en las que se recomendaba reservar el uso de ABC como parte de los regímenes de segunda línea. Las combinaciones de INTI que contienen ABC proporcionan una base eficaz de INTI que puede utilizarse con INNTI o como parte de un régimen de tres nucleósidos. De todos los medicamentos INTI el ABC es el que produce menor reducción del ADN mitocondrial (la disminución del ADN mitocondrial se ha asociado con lipoatrofia, neuropatía periférica y acidosis láctica) y puede sustituir al d4T o al AZT en los pacientes que desarrollan acidosis láctica asociada a estos fármacos. ABC también puede reemplazar a AZT cuando el paciente presenta intolerancia. Sin embargo, entre el 2 al 5% de los pacientes que reciben ABC presentan una reacción de hipersensibilidad grave. La determinación exacta de las tasas de hipersensibilidad a ABC y sus factores predictivos se encuentran en estudio. El ABC se ha incluido en las recomendaciones de primera línea para adultos por dos razones principales: 1) los resultados de las pruebas clínicas en pacientes que nunca han estado expuestos a ARV han demostrado su eficacia; 2) es uno de los pocos medicamentos disponibles en formulación pediátrica. En consecuencia, los administradores de programas que desean brindar atención familiar a padres y niños infectados por el VIH pueden considerar la combinación de ABC / 3TC como una opción atractiva como componente de dos INTI si fuera accesible desde el punto de vista económico. A pesar de estar registrado en muchos países en desarrollo actualmente su disponibilidad se ve afectada por su mayor costo.

La estavudina (d4T) ha desempeñado un papel crucial en la terapia ARV especialmente por estar disponible en CDF (véase el Anexo 10), por su bajo costo y por su eficacia clínica. El d4T también se había considerado de elección frente al AZT debido a que requiere un limitado o ningún monitoreo de laboratorio. Sin embargo, el d4T es el INTI que se asocia de manera más consistente con acidosis láctica, lipoatrofia y neuropatía periférica (22). La toxicidad es acumulativa, con frecuencia irreversible y potencialmente afecta la adherencia a largo plazo. La estigmatización relacionada con la lipoatrofia puede llevar a la retirada de programas de TARV o rechazar el ingreso a los mismos. La OPS/OMS señala que es conveniente comenzar a planificar el abandono de los regímenes que contienen d4T con el fin de evitar o minimizar las predecibles toxicidades relacionadas con este medicamento; por esta razón el D4T no figura entre los INTI de elección en el régimen de primera línea. Esto es congruente con otras recomendaciones sobre tratamiento como las publicadas por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (DHHS) y la British HIV Association (BHIVA).

Sin embargo, debido a que el D4T está ampliamente disponible como CDF a un precio relativamente bajo puede seguir siendo la opción más accesible en entornos de recursos limitados a corto y mediano plazo. En este caso la reducción de la dosis podría disminuir el riesgo de efectos adversos manteniendo la eficacia (23). En la transición a opciones más seguras de ARV de primera línea la OPS/OMS recomienda realizar una mayor y más estrecha vigilancia de la toxicidad a corto y largo plazo de este medicamento y limitar su uso a la dosis de 30 mg dos veces al día independientemente del peso del individuo.

SELECCIÓN DE INNTI

Los INNTI son fármacos potentes y representan un componente clave para combinar con dos INTI en la terapia de primera línea, y además permiten la construcción de regímenes relativamente simples. Los dos fármacos de esta clase, el efavirenz (EFV) y la nevirapina (NVP), han demostrado ser clínicamente eficaces cuando se administran en una combinación apropiada. Cuando se opta entre ambos INNTI se deben considerar los diferentes perfiles de toxicidad, la posibilidad de interacción con otros tratamientos y el costo (24, 25). También es preciso tener en cuenta que una sola mutación puede conferir resistencia a todo el grupo (resistencia cruzada) y que son inactivos frente al VIH-2.

La nevirapina (NVP) está disponible ampliamente (inclusive en varias CDF) y es menos costosa que el EFV. Se cuenta con una significativa experiencia con esta droga en diferentes países con recursos limitados. Sin embargo se observa una mayor incidencia de erupciones cutáneas que con el EFV (25). Las erupciones cutáneas relacionadas con la NVP pueden ser graves, hasta llegar al síndrome de Stevens-Johnson y poner en riesgo la vida. La NVP también se asocia con un riesgo raro, pero potencialmente peligroso, de hepatotoxicidad por lo que resulta menos apropiada para tratar pacientes que reciben otras medicaciones hepatotóxicas. Dentro de lo posible se debe evitar iniciar la NVP al mismo tiempo que otros medicamentos que también puedan provocar erupciones cutáneas (como cotrimoxazol). En el caso de reacciones hepáticas o cutáneas graves debe discontinuarse la NVP en forma permanente y no reiniciarse. La NVP es el INNTI preferido para las mujeres si existe la posibilidad de embarazo o para usar durante el primer trimestre del embarazo ya que no puede utilizarse el EFV por su efecto teratogénico. Sin embargo, la toxicidad hepática sintomática asociada a la NVP y las erupciones cutáneas, aunque poco habituales, son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, en particular en aquellas que nunca han estado expuestas a los ARV

y que presentan niveles más altos de células CD4 (superiores a 250 células/mm³). Por lo tanto, la NVP debe utilizarse con cautela en mujeres con recuentos de CD4 >250 células/mm³. El Anexo 3 contiene información más detallada sobre las dosis y las formulaciones de estos medicamentos.

El efavirenz (EFV) se utiliza una vez al día y suele ser bien tolerado, pero es relativamente costoso y en la actualidad está menos disponible que la NVP. Se asocia principalmente con toxicidad del sistema nervioso central (SNC), teratogenicidad, y erupciones cutáneas que suelen ser leves y de resolución espontánea y que por lo general no requieren discontinuar la terapia. Típicamente, los síntomas del SNC desaparecen después de dos a cuatro semanas de tratamiento en la mayoría de los pacientes. El EFV debe evitarse en pacientes con antecedentes de enfermedad psiquiátrica grave, cuando exista la posibilidad de embarazo (por ejemplo, mujeres en edad fértil salvo que aseguren el uso de un método anticonceptivo eficaz) y durante el primer trimestre de embarazo. En estas situaciones la NVP puede constituir la opción más adecuada. El EFV es el INNTI preferido para personas con coinfección de VIH / TB que reciben un esquema tuberculostático basado en rifampicina (véase la Sección 12).

REGÍMENES BASADOS EN TRES INTI

Las recomendaciones de TARV del año 2003 de la OMS intentaron colocar en perspectiva los regímenes basados en tres INTI para entornos de recursos limitados debido a presentan una eficacia virológica inferior. La combinación de AZT + 3TC + ABC demostró una eficacia virológica inferior; dicha combinación presentó a las 32 semanas de tratamiento un porcentaje de fallo virológico del 21% vs. 10% que apareció en la rama de AZT + 3TC + EFV, sin embargo la recuperación inmune fue comparable (26). Basándose en esta evidencia se desplazó este régimen de tres INTI a un nivel alternativo para la terapia inicial. Esto es congruente con las recomendaciones de los países industrializados aunque tuvo poco impacto en los programas de TARV de los países con recursos limitados debido al costo del ABC y de la CDF de AZT + 3TC + ABC. En esas directrices se recomendó que esta combinación debía seguir considerándose en los casos de intolerancia que impida administrar INNTI, en las mujeres embarazadas que no pueden utilizar NVP y en personas coinfectadas con VIH / TB en las que se precise tratar ambas condiciones en forma simultánea.

Recientemente se cuenta con nuevos datos provenientes del estudio DART en el que se utilizó un régimen de tres INTI con TDF (27). En el sub-estudio virológico (300 per-

sonas tratadas con AZT + 3TC + TDF) el 65% y el 55% de los individuos presentaron a las 48 semanas de seguimiento niveles de CV en plasma inferiores a 400 copias/ml y 50 copias/ml respectivamente. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a la falta de un grupo de control y porque, en otros estudios, los regímenes que contienen EFV han logrado mayores tasas de supresión virológica. A pesar de esto, los resultados del DART sugieren la posibilidad de que este régimen puede desempeñar un papel útil en el tratamiento de primera línea.

Tal como se expuso en el cuadro 5 estos esquemas se recomiendan como alternativas de primera línea cuando están contraindicados los INNTI [C-1]. No se recomienda el uso de otras combinaciones de tres INTI por el riesgo de una tasa de fracaso virológico inaceptablemente alta con selección de la mutación K65R y resistencia cruzada a todos los análogos nucleósidos, con excepción del AZT (28).

USO DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA EN LA TERAPIA INICIAL

El uso de los IP se recomienda para la terapia de segunda línea, fundamentalmente porque su uso en un régimen inicial elimina las opciones posteriores en el contexto de un formulario limitado para un enfoque de salud pública. En esta situación no se han identificado regímenes potentes o duraderos para recomendar después del fracaso inicial de un IP. Con esta importante advertencia, los IP como terapia inicial en combinación con dos INTI constituyen una opción de tratamiento para mujeres con recuento de CD4 mayor a 250 células/mm³, en el caso de toxicidad grave por INNTI, y cuando no se dispone o se considera inapropiada la combinación de tres INTI. Los IP se describen con mayor detalle en la Sección 8.

6. ¿QUÉ ESPERAR EN LOS PRIMEROS SEIS MESES DE TERAPIA?

Los primeros seis meses de terapia ARV son críticos. En este tiempo se suele observar mejoría clínica e inmunológica aunque no siempre la misma es evidente. También puede aparecer toxicidad a los medicamentos. Algunos pacientes no responden en la forma esperada o incluso pueden mostrar un deterioro clínico inicial. Estas situaciones se combinan dando lugar a desafíos específicos para el manejo clínico simplificado. Las complicaciones que aparecen en las primeras semanas de iniciarse el TARV son más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencia grave. En los pacientes con enfermedad avanzada por VIH la ausencia de mejoría clínica en las primeras semanas no siempre refleja una mala respuesta al TARV. Es necesario un período de tiempo para que el TARV controle la replicación viral, fortalezca el sistema inmune y revierta el catabolismo asociado con la infección por el VIH, particularmente en aquellos pacientes con una consunción avanzada. Además, a medida que un paciente con enfermedad avanzada recupera la función inmune puede presentar un agravamiento de infecciones coexistentes previamente subclínicas (como la tuberculosis), lo que se traduce en un aparente empeoramiento de la enfermedad. Esta situación no representa el fracaso de la terapia sino a su efecto que resulta en la reconstitución inmune (véase la Sección 6.4). Estos síntomas pueden ser malinterpretados como una respuesta deficiente al tratamiento. Por lo tanto, es importante dar al tratamiento un tiempo suficiente antes de considerar el fracaso del mismo y considerar la posibilidad del síndrome de reconstitución inmune (SRI) en los pacientes que presentan un empeoramiento clínico durante los primeros meses del TARV. En estos casos el cambio de tratamiento se considera inapropiado.

RECUPERACIÓN DE CD4

En la mayoría de los pacientes el recuento de CD4 aumenta debido al tratamiento y la recuperación inmune. El aumento de células continúa durante varios años de iniciado el TARV pero puede estar limitado si el recuento de CD4 basal era muy bajo. Sin embargo, siempre que haya transcurrido el tiempo suficiente desde el inicio del TARV,

inclusive los pacientes con un recuento de CD4 inferior a 10 células/mm³ pueden presentar una recuperación adecuada de los mismos. Algunos pacientes nunca alcanzan recuentos de CD4 superiores a 200 células/mm³, y en consecuencia nunca abandonan la zona de inmunosupresión grave. En los que logran una recuperación sustancial, una posterior disminución del recuento de CD4 sin enfermedad intercurrente indica fracaso inmunológico. Para caracterizar y definir el fracaso inmunológico (véase la Sección 7.2), es necesario evaluar el recuento de CD4 en el momento basal y en forma regular cada seis meses. En una minoría de pacientes con enfermedad avanzada y bajo recuento basal de CD4 al momento de iniciar el TARV pueden mantener la misma cantidad de células CD4, o incluso más baja, a pesar de la mejoría clínica.

TOXICIDAD TEMPRANA DE LOS ARV

La toxicidad de los medicamentos puede ser temprana (presentándose por lo general en las primeras semanas o meses de tratamiento) o tardía (véase la Sección 9). Las toxicidades tempranas más frecuentes y potencialmente graves incluyen la hipersensibilidad a los INNTI (EFV y NVP) que suele manifestarse en las primeras semanas del tratamiento, y los trastornos hematológicos como anemia y neutropenia asociados al AZT que se presentan en los primeros meses de terapia. Algunas toxicidades agudas, si no se identifican tempranamente, pueden amenazar la vida o ser fatales. Indudablemente, la mortalidad que se observa en los primeros seis meses del TARV se relaciona en alguna medida con la toxicidad de los medicamentos. En la actualidad, los datos de farmacovigilancia son insuficientes para evaluar el impacto exacto de la toxicidad del TARV en la mortalidad temprana.

Si el acceso a los estudios de laboratorio es limitado, la toxicidad hepática, renal o la acidosis láctica pueden no ser identificadas precozmente. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser difíciles de diferenciar de otros eventos clínicos agudos que pueden presentarse en los primeros meses de la terapia como la malaria, la hepatitis viral y diferentes manifestaciones clínicas del SRI. En el caso de la anemia relacionada al AZT la morbilidad puede cuantificarse en forma adecuada. La incidencia de anemia grave de grado 4 (Hb < 6,5 g/dl) es de aproximadamente el 2% en los primeros tres meses de terapia (29, 30).

MORTALIDAD EN PACIENTES QUE RECIBEN TARV

Aunque el TARV disminuye significativamente la mortalidad, durante los primeros meses la misma persiste elevada en comparación a los períodos subsiguientes y en particular cuando los pacientes comienzan el tratamiento con eventos clínicos del estadio 4 o inmunodepresión grave y recuentos muy bajos de CD4. La colaboración ART-LINC (18 programas de tratamiento en África, Asia y América del Sur) reportó una tasa de mortalidad a los seis meses de iniciar la terapia del 4% en 2.725 pacientes en seguimiento activo que disminuye al 2% en los seis meses posteriores. El estudio DART reportó que en esta cohorte (más de 1.000 adultos con seguimiento a dos años) 39 de 62 muertes (63%) ocurrieron en los primeros seis meses de terapia. En la cohorte de más de 6.000 pacientes de Médecins Sans Frontières (MSF) tratados con una CDF genérica de d4T + 3TC + NVP casi el 70% de las muertes ocurrieron durante los primeros seis meses de iniciarse la terapia (31). Este mayor riesgo de muerte se observa especialmente en pacientes con TB diseminada (y otras IO graves) y recuento de CD4 inferior a 50 células/mm³ antes del TARV (32-34).

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE

El síndrome de reconstitución inmune (SRI) representa un espectro de signos y síntomas clínicos que se producen por el restablecimiento de la capacidad para generar una respuesta inflamatoria dada por la recuperación inmune alcanzada con el TARV (35). Puede manifestarse varias semanas después de iniciado el TARV con signos y síntomas de una infección oportunista que previamente era subclínica y no diagnosticada o como una enfermedad autoinmune como por ejemplo la enfermedad de Graves (hipertiroidismo). Típicamente el SRI ocurre dentro de las dos a doce semanas del inicio del TARV, aunque puede presentarse más tardíamente. La incidencia estimada del SRI es del 10% entre todos los pacientes que inician TARV y hasta del 25% en aquellos que inician el TARV con recuentos de CD4 inferiores a 50 células/mm³ (36, 37). Los síndromes clínicos asociados con el SRI en Latinoamérica y el Caribe han sido descritos en forma relativamente insuficiente y no se conoce si existen variaciones regionales importantes en el espectro clínico. Los factores de riesgo que predicen la posibilidad de SRI incluyen el inicio del TARV en un momento cercano al diagnóstico de una infección oportunista, no haber estado previamente expuesto a los ARV al momento de diagnosticarse la infección oportunista, el inicio de TARV con un recuento de CD4 menor a 50 células/mm³ y una disminución rápida en los niveles de ARN del VIH-1 en respuesta al TARV (38).

El SRI se ha reportado asociado a un gran número de infecciones y condiciones inflamatorias (39, 40). Los eventos que más frecuentemente presentan SRI son las infecciones por micobacterias (tuberculosis o infecciones por *Micobacterium avium* complex) y criptococosis. Estas dos condiciones representan aproximadamente el 60% de todos los casos de SRI en los países en desarrollo (41).

El SRI puede ser leve y autolimitarse sin tratamiento (por ejemplo, en el caso de exacerbación transitoria de enzimas hepáticas en un paciente con coinfección VIH / VHB) o puede ser grave y amenazar la vida (como en el caso de pacientes con meningitis criptocócica o tuberculosis) (42, 43). El desarrollo de una IO nueva o recurrente poco después de iniciarse el TARV no indica fracaso del tratamiento ni es indicación de la necesidad de suspender o cambiar de terapia. Si es posible, esta debe continuarse y debe tratarse la IO o la condición inflamatoria asociada; en caso contrario, se puede interrumpir el TARV temporariamente, tratar la IO o la condición inflamatoria y reiniciar posteriormente el mismo TARV.

El manejo del SRI incluye el tratamiento de la infección oportunista a fin de disminuir la carga antigénica, la continuación del TARV y el uso de antiinflamatorios o corticosteroides. La dosis y la duración del tratamiento con corticosteroides no están establecidas. Se sugiere administrar prednisolona (o prednisona) en dosis de 0,5 mg/kg/día durante cinco a diez días en los casos moderados o graves de SRI.

7. FRACASO DEL TARV ¿CUÁNDO CAMBIAR DE TERAPIA?

La decisión sobre el momento de cambiar el TARV de primera línea a uno de segunda línea es crítica. Si la decisión se adopta demasiado temprano se pierden meses o años de eficacia de la terapia de primera línea; si se adopta demasiado tarde, se puede comprometer la eficacia de la terapia de segunda línea por emergencia de resistencia poniendo al paciente en un riesgo considerable de muerte.

El momento de realizar el cambio es cuando se detecta el fracaso del tratamiento, el mismo puede medirse de tres maneras: clínicamente, mediante la detección de la progresión de la enfermedad y la determinación de los estadios de la OMS; inmunológicamente, observando la tendencia de los recuentos de CD4 a lo largo del tiempo; y virológicamente, mediante la medición de la CV del VIH (niveles plasmáticos de ARN de VIH-1).

Sin embargo, las definiciones de fracaso clínico, inmunológico y virológico que se utilizan en la actualidad difieren en distintos entornos. No está claro cuál es el criterio óptimo, si una de estas medidas en forma individual o la combinación de algunas. Existe una urgente necesidad de consensuar la definición de fracaso de tratamiento y de estandarizar las diferentes formas de identificarlo.

Los datos y las experiencias de programas acerca del momento óptimo para cambiar el TARV en el enfoque de primera / segunda línea basado en cualquiera de estas estrategias de vigilancia son limitados. En algunos entornos la disponibilidad de los regímenes de segunda línea es más limitada, pero, además, los esquemas de primera línea han demostrado ser altamente efectivos y con pocos fracasos (en un seguimiento de hasta tres años) en aquellos lugares donde los mismos han estado disponibles. Existen a su vez limitaciones de las diferentes aproximaciones a la definición de fracaso:

En muchos centros en LAC resulta difícil llegar al diagnóstico del fracaso del tratamiento debido a las limitadas posibilidades de realizar estudios de laboratorio. Cuando se utilizan los criterios clínicos es probable que muchos pacientes cambien de tratamiento con una enfermedad avanzada, con un apreciable de riesgo de muerte por infecciones oportunistas y con una CV alta con un virus multirresistente.

Los criterios inmunológicos para definir el fracaso del TARV dependen en gran medida de disponer de un recuento basal de CD4 antes del inicio del tratamiento y de mediciones subsiguientes. Resulta difícil de interpretar un recuento aislado de CD4 en un paciente en TARV cuando se toman decisiones sobre el éxito o el fracaso del tratamiento. Además los valores de CD4 tienen poca eficacia para discriminar entre pacientes con una mala o buena respuesta virológica (44).

La CV no está disponible en forma amplia y continuará estando restringida en varios lugares por razones estructurales y de accesibilidad. El umbral para definir un cambio de tratamiento en lugares donde se quiere implementar una estrategia de acceso a TARV basado en un enfoque de salud pública no está claramente definido y constituye una prioridad para la investigación. La utilización de cualquier valor detectable de virus en plasma, como se utiliza en países industrializados con enfoques individuales de tratamiento, puede ser extremadamente estricta en entornos donde se dispone de un solo cambio de tratamiento. Algunas evidencias sugieren que el umbral apropiado puede estar entre las 1.000 y 10.000 copias/ml (45-48).

PROGRESO DE LA ENFERMEDAD CLÍNICA COMO INDICADOR DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO

Cuando no se dispone de parámetros de laboratorio y se utilizan los criterios clínicos se debe esperar un período de seis meses o más antes de concluir que el paciente está fraca-

Cuadro 6. Definiciones clínica, inmunológica y virológica del fracaso del tratamiento para pacientes en un régimen ARV de primera línea	
Descartar sistemáticamente problemas de dosificación, provisión, adherencia, interacciones farmacológicas y vacunaciones para cualquier definición de fracaso	
Fracaso clínico	Nueva o recurrente condición de estadio 4 de la OMS ^{c,d}
Fracaso inmunológico ^b	Caída del recuento de CD4 al nivel basal (o inferior); o Caída del 50% del valor máximo en tratamiento (si se conoce); o Valores persistentes de CD4 inferiores a 100 células/mm ^{3e}
Fracaso virológico	CV en plasma superior a 1000 copias/ml en dos mediciones.

^b Una determinación de CD4 puede tener una variabilidad importante. Si se dispone de CD4, confirmar la determinación con 4 semanas de diferencia.
^c Algunas condiciones del estadio 4 de la OMS (tuberculosis de ganglios linfáticos, tuberculosis pleural no complicada, candidiasis esofágica, neumonía bacteriana recurrente) pueden no ser indicadores de fracaso al tratamiento y por lo tanto no requieren considerar una terapia de segunda línea.
^d Después de 6 meses o más de terapia para excluir el síndrome de reconstitución inmune
^e Después de 12 meses o más de terapia.

sando con el régimen de primera línea. Además se debe evaluar y optimizar la adherencia, tratar y resolver las infecciones oportunistas intercurrentes, y excluir el SRI (Sección 6).

El cuadro 7 indica la forma en que los estadios clínicos durante el TARV pueden utilizarse para indicar el fracaso y para decidir el cambio de terapia.

La tuberculosis puede presentarse en cualquier nivel de CD4 y no necesariamente indica fracaso del TARV. Debe utilizarse la respuesta a la terapia de TB para evaluar la necesidad de cambiar el TARV (véase la Sección 11). En el caso de tuberculosis pulmonar y ciertos diagnósticos de tuberculosis extrapulmonar (como tuberculosis ganglionar o

Cuadro 7. Estadios clínicos para guiar las decisiones sobre el cambio de régimen

Evento nuevo o recurrente durante el TARV ^a	Recomendaciones	Opciones adicionales de manejo
Asintomático (T1)	No cambiar de régimen	Continuar trabajando la adherencia Mantener las visitas de seguimiento programadas Monitorizar CD4 y CV si están disponibles
Evento de estadio 2 (T2)	No cambiar de régimen ^b	Tratar y manejar el evento clasificador Evaluar y ofrecer apoyo para la adherencia Verificar si el paciente ha estado en tratamiento por lo menos durante seis meses Evaluar la continuación o la reintroducción de la profilaxis para IO Programar una visita más cercana para una revisión clínica Monitorizar CD4 y CV si están disponibles ^c
Evento de estadio 3 (T3)	Considerar el cambio de régimen ^b	Tratar y manejar el evento clasificador y vigilar la respuesta Evaluar y ofrecer apoyo para la adherencia Verificar si el paciente ha estado en tratamiento por lo menos durante seis meses Evaluar la continuación o la reintroducción de la profilaxis para IO Establecer seguimientos más frecuentes Monitorizar la CV y el recuento de CD4 y CV si están disponibles ^c
Evento de estadio 4 (T4)	Cambiar el régimen ^{b, d}	Tratar y manejar el evento clasificador y vigilar la respuesta Evaluar y ofrecer respaldo para la adherencia Verificar si el paciente ha estado en tratamiento por lo menos durante seis meses Evaluar la continuación o la reintroducción de la profilaxis para IO Monitorizar CD4 y CV si están disponibles ^c

^a Referido a los eventos clínicos aparecidos después de seis meses de TARV (T1, T2, T3, T4).

^b Es necesario diferenciar las infecciones oportunistas del SRI

^c Tratar y manejar el evento antes de realizar la CV y el recuento de CD4.

^d Ciertas condiciones del estadio clínico 4 de la OMS (tuberculosis ganglionar, tuberculosis pleural no complicada, candidiasis esofágica, neumonía bacteriana recurrente) pueden no indicar fracaso del tratamiento y en consecuencia no requieren que se considere una terapia de segunda línea; para evaluar la necesidad de cambiar de terapia debe utilizarse la respuesta a la terapia antibiótica apropiada.

pacientes con enfermedad pleural no complicada), en los que con frecuencia se observa una respuesta adecuada a la terapia para tuberculosis, la decisión de cambiar el TARV puede postergarse si se establece un seguimiento más cercano. Esto también se aplica a las infecciones bacterianas recurrentes (como en eventos de los estadios 3 o 4) o candidiasis esofágica que responden bien al tratamiento específico.

EL RECUENTO DE CD4 COMO SIGNO DE FRACASO INMUNOLÓGICO

El recuento de células CD4 continúa siendo el principal factor predictivo de complicaciones relacionadas con el VIH, inclusive después de iniciar el TARV (49, 50). El valor basal de CD4 previo al inicio del tratamiento es informativo y menores recuentos de los mismos se relacionan con una recuperación más lenta. Sin embargo, aún no se han establecido los umbrales precisos para definir el fracaso del tratamiento en pacientes que comienzan con diferentes niveles de CD4. Como regla general, una inmunodeficiencia nueva y progresiva demostrada por recuentos longitudinales decrecientes de células CD4 requiere el cambio del TARV. Idealmente, cualquier medición que indique la necesidad de considerar el cambio de terapia debería confirmarse antes de tomar la decisión de realizar el cambio.

Los pacientes que comienzan con recuentos bajos de CD4 pueden mostrar una recuperación más lenta, pero un nivel inferior a 100 células/mm³ que persiste en el tiempo representa un riesgo significativo de progresión de la enfermedad del VIH. Debe advertirse que las infecciones intercurrentes pueden traducirse en disminuciones transitorias del recuento de CD4 y que, con un monitoreo poco frecuente (por ejemplo cada seis meses), se puede perder el pico máximo del recuento de CD4. Como principio general, es preciso manejar las infecciones intercurrentes, dar un tiempo para lograr la recuperación y determinar el recuento de CD4 antes de cambiar el TARV. Si los recursos lo permiten, se recomienda obtener un segundo recuento de CD4 para confirmar el fracaso inmunológico.

Las definiciones razonables de fracaso inmunológico son: 1) recuento de CD4 inferior a 100 células/mm³ después de 12 meses de terapia; 2) un recuento inferior o similar al recuento basal anterior al inicio de la terapia después de seis meses de TARV; o 3) disminución del 50% del valor máximo alcanzado durante el tratamiento (si se dispone de ese valor).

LA CARGA VIRAL PLASMÁTICA COMO INDICADOR DE FRACASO DEL TRATAMIENTO

Estas técnicas siguen sin estar disponibles en algunos entornos de recursos limitados debido al costo, a la necesidad de contar con laboratorios especializados y a cuestiones programáticas; sin embargo, en varios países de LAC ya son accesibles en el sector público. La utilidad de la CV depende fundamentalmente de la posibilidad de acceder a este estudio, que los resultados sean confiables y consistentes, y que se disponga de opciones de cambio de tratamiento (51).

En los pacientes en tratamiento, el éxito virológico se define como un nivel de ARN plasmático de VIH-1 por debajo del límite de detección según el tipo de tecnología que se utiliza (por ejemplo, valores inferiores a 400 copias/ml o a 50 copias/ml después de seis meses de tratamiento según corresponda). Los valores de CV indetectables demuestran que el TARV es efectivo y representan una indicación para no cambiar el tratamiento, independientemente del recuento de CD4 o del estadio clínico.

Por el contrario, la decisión de cambiar el tratamiento en los casos de fracaso virológico es compleja y depende fundamentalmente de la posibilidad de opciones futuras y de la potencial actividad del régimen que recibe el paciente. Un valor aislado de CV detectable en un paciente en TARV (> 6 meses de tratamiento) debería siempre confirmarse para excluir otras causas posibles de CV alta (problemas de adherencia, falta de provisión de ARV, interacciones medicamentosas, vacunaciones o infecciones intercurrentes, errores de laboratorio, etc.) (52-55). De hecho, la exclusión de estas condiciones debería ser un requisito previo a la prescripción médica para la realización de la CV.

El umbral para considerar el cambio de tratamiento aún no está definido. Este valor tiene grandes implicancias programáticas y debería ser establecido por el programa de cada país en función de la asequibilidad, factibilidad y otras cuestiones programáticas. El estadio clínico, el recuento de CD4 y el nivel de CV se deben utilizar de manera integrada para determinar el riesgo de progresión de la enfermedad por VIH así como para cambiar a una terapia de segunda línea. En la mayoría de los países desarrollados, donde tienen fácil acceso a las pruebas de CV y donde se aplica un enfoque individualizado de tratamiento, se considera que un paciente que alcanzó la indetectabilidad de CV presenta fracaso virológico cuando muestra cualquier valor confirmado de la misma (5, 56). En LAC algunos programas siguen este criterio (57, 58) mientras que otros consideran un aumento de 0,5 log (59), valores superiores a 500 copias/ml (60) o 1.000 copias/ml (61).

La evidencia que favorece un umbral bajo de CV se basa en estudios de seguimiento de pacientes que alcanzaron una CV indetectable con el TARV en los cuales dos determinaciones consecutivas de CV entre 50 y 1000 copias/ml o un valor > 400 copias/ml predijeron el riesgo de mantener un aumento sostenido de CV por encima de 1000 copias/ml durante el seguimiento (62, 63). Por otro lado, otros autores han demostrado que cuando la CV se mantiene por debajo de 10000 copias/ml los linfocitos CD4 permanecen relativamente estables y el riesgo de progresión clínica es bajo, sugiriendo utilizar este umbral de carga viral para definir fracaso virológico (45, 48).

Una de las implicancias más importantes al establecer un umbral de carga viral para definir el fracaso virológico es el riesgo de seleccionar resistencia de alto nivel, en particular a la familia de los INTI, que se presenta incluso en pacientes con CV baja. En pacientes que se controlan trimestralmente, la tasa de detección de mutaciones asociadas a resistencia que limitan el uso de los INTI es del 50% cuando alcanzan dos determinaciones de CV > 1.000 copias/ml, y hasta el 95% de los casos presenta algún tipo de mutación (64).

Sobre la base de estas consideraciones, el grupo de LAC cree que cada programa de tratamiento antirretroviral debería definir los criterios de fracaso virológico en el ámbito nacional en función de la disponibilidad de pruebas de CV y de esquemas de segunda línea. El GELAC sugiere como opción el criterio de utilizar dos determinaciones consecutivas de CV > 1000 copias/ml separadas al menos por un mes y después de excluir las otras causas de CV alta.

8. SELECCIÓN DE RÉGIMENES DE SEGUNDA LÍNEA COMO CONSECUENCIA DEL FRACASO DEL TRATAMIENTO

Si el tratamiento fracasa, la OPS/OMS recomienda que se cambie la totalidad del régimen. El nuevo régimen de segunda línea debe comprender medicamentos que retengan la actividad contra el virus del paciente. En condiciones ideales debe incluir un mínimo de tres medicamentos, y al menos uno de ellos debe ser de una nueva clase con el fin de incrementar la posibilidad de éxito del tratamiento y minimizar el riesgo de resistencia cruzada [A-I]. En consecuencia, la clase de IP se reserva para los tratamientos de segunda línea para ser usados preferiblemente con dos nuevos INTI.

SELECCIÓN DE INHIBIDORES DE LA PROTEASA EN LA TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

El elemento clave en la construcción de un régimen efectivo de segunda línea en caso de fracaso del tratamiento son los IPs ya que representan medicamentos potentes de una clase totalmente nueva (no utilizados previamente). La maximización de la potencia del componente de IP resulta crítica para el éxito de la supresión virológica y la durabilidad de la respuesta. Por esta razón, se recomienda como base del régimen de segunda línea un IP reforzado con dosis bajas de ritonavir [A-I].

No existen suficientes datos sobre las diferencias entre los IP reforzados con ritonavir que permitan recomendar un agente en lugar de otro. El empleo de LPV/r tiene la ventaja de que está disponible como CDF; además, la reciente aprobación de una formulación de tableta termoestable elimina la necesidad de refrigeración. En el caso de otros IP que pueden reforzarse también resultaría deseable una formulación termoestable

de ritonavir, particularmente en países de clima caluroso, pero aún no está disponible. Puede utilizarse cualquiera de los siguientes IP/r (listados en orden alfabético):

- ATV/r AII
- FPV/r AII
- IDV/r CII
- LPV/r AI
- SQV/r AII

El uso de IDV/r resulta menos atractivo por la incidencia de nefrolitiasis y el requerimiento de un alta ingesta de fluidos [C-II]. El uso de NFV constituye una opción alternativa aceptable (CII) para el componente de IP en ausencia de cadena de frío y si no se cuenta con la nueva formulación termoestable de LPV/r, aunque el NFV es menos potente que un IP reforzado (65).

El cuadro 8 indica las opciones de segunda línea que pueden considerarse para adolescentes pospúberes y adultos con fracaso de un régimen de primera línea.

Cuadro 8. Estrategias de segunda línea que pueden considerarse para adolescentes pospúberes y adultos que experimentan fracaso de los regímenes de primera línea señalados anteriormente		
Esquema de 1ª línea que ha fracasado	Opciones de 2ª línea recomendadas ³	
AZT ¹ + 3TC ² + NVP o EFV	ABC+ddl TDF + ddl ⁴	+ IP/r
TDF + 3TC + NVP o EFV	AZT+ddl AZT + ABC	+ IP/r
ABC + 3TC + NVP o EFV	AZ T+ ddl AZT + TDF TDF + ddl ⁴	+ IP/r
ddl + 3TC + NVP o EFV	AZT + TDF	+ IP/r
2 INNTI + IP 3 INNTI	1 INNTI ⁵ + IP/r ± ddl ³	

¹ AZT y d4T se rescatan con el mismo esquema

² 3TC o FTC son intercambiables

³ Considerar mantener 3TC en pacientes con hepatitis crónica tipo B o donde no se dispone de AZT 250 o 300 mg pero sí de la coformulación AZT/3TC

⁴ Sólo usar con IP/r y monitoreo estrecho

⁵ Cuando los INNTI no están contraindicados

SELECCIÓN DE INTI EN LA TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

Idealmente, el principio básico es respaldar la utilización del IP reforzado con dos INTI no utilizados previamente. Entre los INTI, el ddI y el TDF son los medicamentos claves en la construcción de los diferentes esquemas de segunda línea (66, 67). El ddI está disponible en diferentes concentraciones en una preparación tamponada (“buffer”) con antiácidos y existe una presentación con recubrimiento entérico. Las formulaciones tamponadas están ampliamente disponibles y son menos costosas. Sin embargo, se asocian con frecuencia a diarrea y otros efectos gastrointestinales secundarios. La formulación con recubrimiento entérico presenta una mejor tolerancia gastrointestinal pero actualmente es más costosa y está menos disponible en LAC.

Cuando el fracaso se ha identificado mediante criterios clínicos o inmunológicos puede esperarse que muchos de estos pacientes tengan una significativa resistencia a los INTI cuando cambian el tratamiento. Con respecto a la resistencia cruzada entre nucleósidos es preciso disponer de opciones empíricas alternativas que provean una máxima actividad antiviral. El costo y la potencial hipersensibilidad limitan la eficacia del ABC, sumado a un potencial mayor nivel de resistencia si el paciente utilizó previamente AZT/3TC. También el uso de TDF puede verse comprometido por múltiples mutaciones de los análogos de los nucleósidos, pero con frecuencia retienen alguna actividad contra la mayoría de las cepas. No se recomienda utilizar TDF + ABC debido a la posibilidad de mayor emergencia de la mutación K65R, y si bien con ddI + ABC esta situación parece ser menos frecuente esta combinación tampoco se recomienda. Por último, es preciso utilizar con cautela la combinación de ddI y TDF por mayor toxicidad y respuestas subóptimas de CD4 con este esquema (68-70) y por mayores tasas de fallo virológico cuando se combina con un INNTI (71, 72). Si se utiliza esta combinación, la dosis de ddI debe ajustarse al peso corporal con el objeto de reducir los riesgos (73, 74) (véase el Anexo 3) y siempre en esquemas con IP/r.

Algunos expertos recomiendan continuar con 3TC en el entorno de un fracaso del tratamiento porque puede conferir una disminución de la replicación viral y/o actividad antiviral residual (75, 76). El mantenimiento del 3TC puede ser considerado e incluido estratégicamente ya que se predice la presencia de resistencia a este medicamento después del fracaso al régimen de primera línea. El 3TC mantiene la mutación M184V que potencialmente puede disminuir la capacidad de replicación viral e inducir cierto grado de resensibilización al AZT o al TDF. Debe destacarse que la eficacia clínica de esta estrategia en la situación contemplada no ha sido probada.

INNTI + IP/R EN PACIENTES QUE FRACASAN AL TARV DE PRIMERA LÍNEA CON TRES INTI

En pacientes que han estado expuestos a 3 INTI en el régimen de primera línea se dispone de dos nuevas clases de medicamentos ARV para construir un régimen de segunda línea. La combinación recomendada es un INNTI más un IP/r, con la opción de agregar ddi y/o 3TC (77, 78).

9. MANEJO DE LA TOXICIDAD DE LOS MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES

Los antirretrovirales pueden producir una gama de efectos adversos que van desde la intolerancia leve o efectos secundarios autolimitados a eventos que pueden amenazar la vida.

Uno de los desafíos más importantes del enfoque de salud pública consiste en generar herramientas educativas para los pacientes y las personas involucradas en la atención de salud que faciliten la rápida identificación de los efectos adversos secundarios específicos de cada medicamento permitiendo adoptar medidas apropiadas para aliviarlos o eliminarlos. Esto es esencial para la seguridad del paciente y para mantener la adherencia y así evitar la interrupción del tratamiento.

A veces resulta difícil diferenciar entre las complicaciones de la enfermedad del VIH y la toxicidad del TARV. Ante un paciente con síntomas deben considerarse todas las causas posibles antes de concluirse que se trata de un efecto adverso relacionado con el TARV. Se debe evaluar la presencia de enfermedades intercurrentes (por ejemplo, infección del virus de la hepatitis A en pacientes con síntomas de hepatitis, o malaria en pacientes con anemia grave) o una reacción a otros medicamentos no ARV (por ejemplo, hepatitis o neuropatía periférica inducida por isoniacida y erupciones cutáneas secundarias a cotrimoxazol).

Los efectos adversos del TARV pueden aparecer en forma temprana (en las primeras semanas o meses de tratamiento) o tardía (después de seis meses o más de tratamiento), ser específicos de un fármaco o de una clase de fármacos, y pueden ser leves, moderados, graves o incluso amenazar la vida.

En caso de toxicidad por un fármaco específico de un régimen de primera línea se recomienda sustituir este fármaco por otro con diferente perfil de toxicidad dentro del mismo régimen. La posibilidad de realizar este cambio dependerá de poder atribuir

la toxicidad detectada a un determinado ARV y de la gravedad de los síntomas que se presenten (véase los cuadros 10 y 11).

Como principio general las reacciones leves no requieren discontinuar la terapia ni cambiar el tratamiento pudiéndose administrar tratamiento sintomático. Las reacciones moderadas o graves pueden requerir la sustitución del medicamento involucrado por otro, idealmente de la misma clase. La toxicidad grave con riesgo de vida requiere discontinuar todos los medicamentos hasta que el paciente se estabilice y la toxicidad finalice. Los INNTI tienen una vida media más prolongada que los INTI y cuando se interrumpen todos los medicamentos en forma simultánea los niveles de INNTI pueden persistir varios días dando lugar a una exposición del virus a la monoterapia con INNTI y el potencial desarrollo de resistencia a este grupo. De todos modos, si la toxicidad pone en riesgo la vida se deben suspender en forma simultánea todos los ARV hasta estabilizar al paciente.

Los efectos adversos pueden afectar la adherencia al tratamiento independientemente de su gravedad. Por ello se recomienda adoptar un enfoque proactivo en el manejo de

Cuadro 9. Toxicidades asociadas con más frecuencia a los ARV	
Toxicidad hematológica	Supresión de la médula ósea inducida por drogas; se observa más comúnmente con AZT (anemia, neutropenia).
Disfunción mitocondrial	Observada con la mayoría de los INTI; incluye acidosis láctica, toxicidad hepática, pancreatitis, neuropatía periférica, lipotrofia y miopatía.
Toxicidad renal	Nefrolitiasis, observada generalmente con IDV; disfunción tubular renal, asociada con TDF.
Otras anomalías metabólicas	Más comunes con los IP; incluyen hiperlipidemia, acumulación de grasas, resistencia a la insulina, diabetes y osteopenia.
Reacciones alérgicas	Erupciones cutáneas y reacciones por hipersensibilidad; más comunes con los INNTI, pero también se pueden observar con ciertos INTI como ABC y algunos IP.

Cuadro 10: Estimación del grado de gravedad (véanse los detalles en el Anexo 7).	
GRADO 1 o leve:	Molestia transitoria o leve, sin limitación de la actividad, no requiere terapia médica.
GRADO 2 o moderada:	Limitación de la actividad, puede necesitarse alguna asistencia, no requiere terapia médica o ésta es mínima.
GRADO 3 o grave:	Marcada limitación de la actividad, generalmente requiere alguna asistencia y terapia médica, posible hospitalización.
GRADO 4 o grave y que amenaza la vida:	Limitación extrema de la actividad, requiere asistencia significativa y terapia médica u hospitalización.

Cuadro 11. Principios rectores en el manejo de la toxicidad de los medicamentos ARV

-	Determinar la gravedad de la toxicidad.
-	Evaluar la medicación concomitante y establecer si la toxicidad es atribuible a un medicamento ARV, o a otro fármaco o drogas que el paciente esté tomando al mismo tiempo.
-	Considerar otros procesos o enfermedades (por ejemplo, hepatitis viral en pacientes con ictericia) ya que no todos los problemas que surgen durante el tratamiento representan efectos secundarios a los ARV.
-	Manejar el evento adverso de acuerdo a su gravedad:
	Grado 4 (reacciones graves que amenazan la vida): Suspender inmediatamente todos los ARV, manejar el evento médico (tratamiento sintomático) y cuando el paciente esté estabilizado reintroducir el TARV utilizando un régimen modificado (sustituyendo el ARV responsable de la toxicidad) ^a
	Grado 3 (reacciones graves): Cambiar el ARV responsable sin suspender el TARV ^a
	Grado 2 (reacciones moderadas): Considerar la continuación del TARV el mayor tiempo posible. Si el paciente no mejora con la terapia sintomática considerar la sustitución del medicamento involucrado ^a
	Grado 1 (reacciones leves): Son molestas pero no requieren cambiar la terapia. Hacer hincapié en mantener la adherencia al tratamiento a pesar de la toxicidad cuando se trate de reacciones leves y moderadas.

^a Véanse las opciones de sustitución en el cuadro 7.

la toxicidad. La adherencia puede mejorarse si al momento del inicio del TARV se analizan junto al paciente los posibles efectos secundarios del régimen ARV y se dan indicaciones para el manejo de los efectos adversos leves o moderados (véase la Sección 15). El paciente debe reconocer los signos y síntomas de las reacciones graves que requieren un contacto inmediato con el equipo de atención de salud. Esto es particularmente importante en el caso de las reacciones que amenazan la vida, como el síndrome de Stevens-Johnson asociado a NVP, la hepatitis, la acidosis láctica o la reacción de hipersensibilidad relacionada al ABC.

FRECUENCIA Y TIPO DE TOXICIDAD DEL TARV

Desde el año 2003 la mayoría de los regímenes de inicio que se utilizaron en los programas de ampliación del TARV incluyeron AZT o d4T + 3TC + NVP o EFV. Los principales efectos secundarios han sido los mismos que se esperan con el uso de estos medicamentos en otros entornos (anemia, neuropatía periférica, acidosis láctica y, en cohortes con más de un año de tratamiento, la lipoatrofia).

En un estudio realizado en la India entre los años 1996 y 2004 se analizaron 1443 pacientes que, sin exposición previa a los ARV, recibieron regímenes con d4T o AZT;

los efectos adversos más comunes fueron erupciones cutáneas (66%), hepatotoxicidad (27%) y anemia (23%) (79). En Costa de Marfil se evaluaron 498 pacientes que comenzaron un esquema con AZT + 3TC + EFV; en el momento basal la mediana de Hb era de 113 g/l, y durante el seguimiento 118 pacientes (24%) presentaron neutropenia de grado 3 o 4 y 23 (5%) anemia de grado 3 o 4 (30); cabe agregar que el 80% de estos individuos recibía cotrimoxazol que también puede causar anemia y neutropenia. En el estudio DART, que se lleva a cabo en Uganda y Zimbabwe, 219 de 3314 participantes (6%) desarrollaron anemia de grado 4 en la semana 48 de tratamiento; en el mismo estudio se reportó que el 2% de los participantes experimentaron reacciones de hipersensibilidad al ABC (29).

En Tororo, Uganda, 1073 pacientes fueron tratados con d4T + 3TC + NVP; la probabilidad de permanecer libre de toxicidad grave a los 6, 12 y 18 meses fue del 92, 86 y 84% respectivamente; en el 21% de la cohorte, la toxicidad requirió un cambio de terapia, más comúnmente el cambio de d4T por AZT; el 50% de los pacientes experimentaron alguna forma de toxicidad a los 18 meses de tratamiento. En Khayelitsha, Sudáfrica, en un estudio que incluyó 1700 pacientes que recibieron TARV se informó que el 10% requirió un cambio de fármacos por toxicidad, siendo similares las tasas para d4T (8,5%), AZT (8,7%) y NVP (8,9%).

COMPLICACIONES METABÓLICAS Y CAMBIOS MORFOLÓGICOS

Las principales alteraciones metabólicas relacionadas con el TARV son acidosis láctica, dislipemia, cambios morfológicos (acumulación de grasas y lipoatrofia), alteraciones del metabolismo de la glucosa y reducción de la densidad mineral ósea. Los efectos adversos metabólicos de los TARV constituyen una importante preocupación ya que pueden estigmatizar al paciente y porque la hiperlipidemia y la resistencia a la insulina pueden incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo (80-82). En los programas de TARV en entornos de recursos limitados el registro de la frecuencia de complicaciones metabólicas es relativamente deficiente, por eso se considera que la farmacología y el aumento de la disponibilidad de datos adecuados deberían ser una prioridad importante para estos programas.

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación rara pero grave de la terapia con INTI. Se produce por una disfunción mitocondrial secundaria a la inhibición de la enzima ADN

polimerasa mitocondrial por los INTI. Las tasas de acidosis láctica son superiores en los regímenes que contienen d4T. Frecuentemente la hiperlactatemia sintomática se desarrolla lentamente y se caracteriza por varios síntomas inespecíficos entre los que se incluyen disnea e hiperventilación, dolor abdominal, fatiga y pérdida de peso. Ya que los síntomas son inespecíficos se requiere un alto índice de sospecha. Debido a que se ha descrito con frecuencia hiperlactatemia asintomática no se recomienda el monitoreo de los niveles de lactato sérico en forma rutinaria sino solo en los pacientes sintomáticos². En un estudio realizado en Sudáfrica se encontró que las mujeres con un elevado índice de masa corporal (IMC) que habían recibido d4T durante más de seis meses presentaban un riesgo particularmente alto de desarrollar hiperlactatemia o acidosis láctica (83).

El manejo de la hiperlactatemia sintomática incluye la discontinuación de todos los antirretrovirales. La necesidad de internación hospitalaria depende de la gravedad de los síntomas y de los niveles de lactato (si se dispone de ellos). Con frecuencia la recuperación de la acidosis láctica es lenta. Debe esperarse un mínimo de 4 semanas antes de reintroducir un régimen alternativo que no debe incluir d4T ni AZT, sustituyendo estos fármacos por TDF o ABC.

Lipoatrofia

La lipoatrofia se caracteriza por la pérdida de grasa subcutánea de la cara, los miembros superiores e inferiores y/o glúteos, con preservación de la masa muscular. Los factores de riesgo para el desarrollo de la lipoatrofia incluyen la edad y el uso de INTI, con más frecuencia el d4T pero puede ocurrir también con AZT. Algunas pruebas clínicas y estudios observacionales han demostrado que el d4T está asociado con un riesgo de aproximadamente el doble de lipoatrofia en comparación con el AZT (84-86). Otros estudios han demostrado en forma consistente que la grasa corporal se mantiene estable o incluso aumenta en los primeros 6 a 12 meses de terapia y posteriormente disminuye a partir de los 12 a 24 meses en pacientes que reciben d4T o AZT (87, 88). La sustitución del INTI puede al menos detener la progresión de la lipoatrofia, razón por la cual es importante vigilar la frecuencia y la gravedad de la pérdida de grasa en los pacientes tratados con d4T o AZT y considerar el reemplazo de éstos antes que la lipoatrofia sea grave. El manejo de elección es la sustitución de d4T o AZT por TDF o ABC ya que estos últimos ocasionan menos toxicidad mitocondrial. Hay evidencias que sugieren

² En entornos en los que no se dispone de lactato sérico, una alternativa es el cálculo de la brecha de aniones que está aumentada en las acidosis lácticas (anión gap = $[Na + K] - [HCO_3 + Cl]$); normal 6-12 mmol/l).

que se puede disminuir la incidencia de lipoatrofia si el régimen inicial incluye TDF o ABC en vez de análogos de la timidina (89, 90). Aunque el d4T no es un régimen de elección para el inicio de tratamiento en las presentes guías, en caso de utilizarse se recomienda la dosis de 30 mg dos veces al día independientemente del peso corporal (23). Debe reconocerse que la toxicidad relacionada con el d4T es acumulativa, y que las estrategias terapéuticas actuales para manejar o revertir la lipoatrofia son relativamente ineficaces.

Acumulación de grasas

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

Alteraciones de los lípidos

Los IP (con la excepción del atazanavir no reforzado) (91), el EFV y los INTI pueden aumentar los niveles de triglicéridos y colesterol. En pacientes vírgenes de TARV, el d4T y el AZT se asocian a un mayor aumento de los triglicéridos y el colesterol en comparación con el TDF. Una elevación grave de los triglicéridos (grado 3 ó 4, véase el Anexo 7) puede resultar en pancreatitis. En la actualidad, en muchos entornos el monitoreo de rutina de los niveles de lípidos no es una intervención factible y por lo tanto no se considera indispensable en un programa de TARV. Sin embargo, si están disponibles, se recomienda su medición rutinaria en pacientes con antecedentes familiares o personales o aquellos con factores de riesgo para eventos cardiovasculares o pancreatitis.

CAMBIO DE FÁRMACOS ARV POR TOXICIDAD

Como principio general, para sustituir un fármaco en forma individual por toxicidad se debería utilizar otro ARV de la misma clase que no tenga los mismos efectos secundarios (por ejemplo, reemplazar el d4T por AZT o TDF en casos de neuropatía, o el AZT por TDF o d4T en caso de anemia, o EFV por NVP en los casos de toxicidad de

SNC o en embarazo). En vista del reducido número de opciones de ARV disponibles en entornos de recursos limitados, las sustituciones de medicamentos deberían limitarse a las situaciones en las que la toxicidad es moderada o grave (grado 3) o cuando implican un riesgo de vida (grado 4) (ver Anexo 7).

El cuadro 12 presenta las opciones para sustituir un fármaco ARV por toxicidad en los regímenes de primera línea.

En los casos de erupción cutánea no grave (grado 1 / 2) y/o hepatotoxicidad asociada a la NVP se puede utilizar EFV realizando un monitoreo cuidadoso [B-III]. En el caso de situaciones clínicas más complejas o con riesgo de vida se recomienda consultar y/o referir al paciente a centros distritales o a hospitales regionales. Cuando se produce una

Cuadro 12. Toxicidades de los ARV de primera línea y sustituciones recomendadas

ARV	Toxicidad asociada habitualmente al ARV	Sustituto sugerido
ABC	Reacción de hipersensibilidad	AZT o TDF o d4T
AZT	Anemia grave ^a o neutropenia ^b Intolerancia gastrointestinal grave ^c Acidosis láctica	TDF o d4T o ABC TDF o ABC ^d
d4T	Acidosis láctica Lipoatrofia / síndrome metabólico ^e Neuropatía periférica	TDF o ABC ^d AZT o TDF o ABC
TDF	Toxicidad renal (disfunción tubular renal)	AZT o ABC o d4T
EFV	Toxicidad persistente y grave del sistema nervioso central ^f Posible teratogenicidad (primer trimestre del embarazo o mujeres que no utilizan un método anticonceptivo adecuado)	NVP o TDF o ABC (o un IP/r ^h) NVP o ABC (o un IP/r ^h)
NVP	Hepatitis Reacción de hipersensibilidad Erupción cutánea grave o que amenaza la vida (síndrome de Stevens-Johnson) ^g	EFV o TDF o ABC (o un IP/r ^h) TDF o ABC (o un IP/r ^h)

^a Excluir malaria en las zonas donde es endémica; la anemia grave (grado 4) se define como una Hb < 6.5 g/dl.

^b Definida como un recuento de neutrófilos < 500/mm³ (grado 4).

^c Definida como intolerancia gastrointestinal grave que impide la ingestión del TARV (náusea o vómitos persistentes).

^d Al reiniciar el TARV no se debe incluir d4T ni AZT. Se prefiere TDF o ABC.

^e La sustitución de d4T puede no revertir la lipoatrofia.

^f Como alucinaciones persistentes o psicosis.

^g La erupción cutánea grave se define como una erupción sistémica con descamación, angioedema o una reacción similar a la enfermedad del suero; o una erupción con síntomas sistémicos como fiebre, lesiones bucales, ampollas, edema facial o conjuntivitis; el síndrome de Stevens-Johnson puede amenazar la vida. No se recomienda la sustitución de la NVP con EFV en el caso de erupciones cutáneas que ponen en peligro la vida.

^h Los IP/r deben reservarse preferentemente para la terapia de segunda línea ya que no se han identificado regímenes potentes para recomendar después de un fracaso inicial con IP.

toxicidad grave o que amenaza la vida se considera apropiado discontinuar temporariamente todo el TARV hasta que se haya resuelto la toxicidad y posteriormente iniciar un esquema modificado.

En algunos casos graves que ponen en riesgo la vida no se puede utilizar un medicamento sustituto de la misma clase ARV. Por ejemplo, en el caso del síndrome de Stevens-Johnson por NVP no se recomienda sustituir a la misma por EFV debido a la posibilidad que la toxicidad sea de toda la clase de estos ARV [A-IV]. Por lo tanto, esta situación requiere un cambio a un régimen de tres INTI (sustituyendo la NVP con ABC o TDF como tercer INTI si el componente INTI era AZT/3TC) o la sustitución de la NVP con un IP/r, aunque esta última intervención introduce una clase de ARV reservada para los regímenes de segunda línea. Si se utiliza un IP/r es preciso señalar que después del fracaso de un esquema inicial con IP no se han identificado regímenes potentes y duraderos para recomendar.

10. CONSIDERACIONES PARA MUJERES EN EDAD FÉRTIL O MUJERES EMBARAZADAS

El principio fundamental para el tratamiento de las mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas consiste en que las decisiones terapéuticas deben basarse en su necesidad y elegibilidad para el TARV, tal como se señala en la Sección 4 [A-III]. Las circunstancias especiales del embarazo y la lactancia obligan a considerar aspectos adicionales acerca de la toxicidad para la madre y el niño, la selección de los ARV y la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH (PTMI). Estos temas se tienen que abordar en el contexto de asegurar un tratamiento óptimo a fin de preservar la salud de la madre.

En consecuencia, el régimen de primera línea recomendado por la OMS para este subgrupo de pacientes consiste en un régimen basado en 2 INTI + 1 INNTI. Un régimen basado en EFV puede ser considerado adecuado para las mujeres que tienen acceso a métodos anticonceptivos confiables y usados de modo consistente o para las mujeres embarazadas después del primer trimestre de embarazo o durante el posparto y que también tienen acceso a métodos anticonceptivos confiables y utilizados consistentemente.

MUJERES EN EDAD FÉRTIL

Al seleccionar el TARV para mujeres en edad fértil se debe tener en cuenta que la mujer estará potencialmente expuesta a estos fármacos durante los primeros momentos del primer trimestre del embarazo que corresponde al período de desarrollo de los órganos fetales, inclusive antes de reconocer que está embarazada. El medicamento ARV que más preocupa es el EFV. Se han observado importantes defectos congénitos del sistema nervioso central en monos expuestos intraútero a concentraciones de EFV similares a las que se observa en los humanos a una dosis

terapéutica estándar y en cuatro lactantes expuestos a regímenes con EFV durante el primer trimestre del embarazo (92-94); entonces, se debe evitar este fármaco en las mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados para evitar el riesgo de teratogenicidad [A-III].

Las mujeres que reciben TARV y no desean quedar embarazadas tienen que disponer de métodos anticonceptivos efectivos y apropiados para reducir la posibilidad de embarazos no deseados [A-IV]. Los métodos de barrera deben estar disponibles en forma gratuita y las mujeres en edad fértil deben utilizarlos en forma consistente aún cuando reciban tratamiento anticonceptivo hormonal [A-IV]. El EFV representa una opción viable en mujeres que pueden asegurar un método anticonceptivo efectivo [A-IV].

Terapia basada en NVP en mujeres con recuentos de CD4 mayores a 250 células/mm³

La NVP es el INNTI de elección para el tratamiento inicial de las mujeres que potencialmente pueden quedar embarazadas y se debe reservar el EFV para aquellas que pueden asegurar un método anticonceptivo efectivo. La toxicidad hepática grave, sintomática y en raras ocasiones fatal asociada al tratamiento crónico con NVP es más frecuente en mujeres y durante las primeras seis a doce semanas de tratamiento. Es probable que la toxicidad hepática sea parte de un fenómeno mediado inmunológicamente ya que es más frecuente en mujeres con recuentos de CD4 superiores a 250 células/mm³ y en hombres con recuentos mayores de 400 células/mm³ (95-98). Un análisis de varios estudios realizados en los Estados Unidos reveló que la toxicidad hepática sintomática ocurrió en el 1-2% de mujeres con recuentos de CD4 inferiores a 250 células/mm³ que recibían NVP sin que se hubieran detectado casos de toxicidad hepática fatal (96, 97), mientras que el 10-11% de las mujeres con recuentos de CD4 mayores a 250 células/mm³ presentaron toxicidad hepática sintomática y el 0,7% toxicidad hepática fatal. En los EUA la información que figura en el prospecto de la NVP indica que no debe usarse en mujeres con recuentos de CD4 > 250 células/mm³ o en hombres con recuentos de CD4 > 400 células/mm³ salvo que los beneficios superen claramente al riesgo.

La mayoría de los estudios realizados en entornos de recursos limitados han sugerido que el riesgo de toxicidad hepática relacionada con NVP en mujeres es menor que el reportado en los entornos desarrollados y no han podido demostrar una asociación entre la toxicidad por NVP y el recuento de CD4. Estos estudios han reportado elevaciones de grado 3 o 4 de las enzimas hepáticas entre el 4 y el 6% de las mujeres (98-100). En Sudáfrica, sin embargo, en un estudio que incluyó mujeres con recuentos de CD4 superiores a 200 células/mm³ al inicio (con una media de 398 células/mm³) (101) se

encontró una mayor tasa de toxicidad hepática sintomática grave. Las cifras reportadas hasta la fecha siguen siendo relativamente bajas y es preciso contar con más datos sobre la toxicidad en diferentes poblaciones.

Estos datos representan un problema al considerar el tratamiento de las mujeres con recuentos de CD4 mayores a 250 células/mm³ con un estadio clínico 3 o 4 de la OMS. El riesgo exacto de hepatitis fatal por NVP en las mujeres en este rango de CD4 no está bien establecido ya que en países desarrollados solo se han presentado datos de aproximadamente 200 mujeres con recuentos de CD4 entre 250 y 399 células/mm³ donde la proporción de hepatitis sintomática fatal se observó en el 0,4% de estas mujeres; en contraste, en mujeres con recuentos de CD4 mayores a 400 células/mm³ la mortalidad fue mayor (1,1%). En los reportes de casos individuales publicados en los que figura el dato del recuento de CD4 la mayor parte de las mujeres (aunque no todas) con toxicidad hepática sintomática o fatal presentaban recuentos de CD4 mayores a 350 células/mm³. Probablemente exista un gradiente de riesgo para la toxicidad a partir de las 250 células/mm³ en el que el mayor riesgo se encuentra en mujeres con un estado inmunológico normal como el que se observa en las mujeres sin infección por VIH que reciben profilaxis post-exposición con NVP (102, 103). Por lo tanto, los datos disponibles no permiten determinar exactamente el grado de riesgo de hepatitis sintomática o fatal en mujeres con recuentos de CD4 entre 250 y 350 células/mm³.

El enfoque utilizado para tratar mujeres con recuentos de CD4 > 250 células/mm³ incluye: a) utilizar NVP manteniendo un monitoreo estrecho durante las primeras 12 semanas de terapia cuando los beneficios potenciales superan los riesgos; b) utilizar EFV asegurando un método anticonceptivo efectivo (aunque se debe tener en cuenta un estudio reciente en 548 mujeres que recibían EFV en Costa de Marfil en el que la incidencia anual de embarazos fue del 2,6% a pesar de la consejería y el uso de anticonceptivos hormonales) (104); c) comenzar un régimen de tres INTI; d) demorar el inicio de la terapia hasta que el recuento de CD4 haya caído por debajo de 250 células/mm³; e) o iniciar un régimen basado en IP. Cada una de estas intervenciones tiene ventajas y desventajas (cuadro 13) y no existen datos que favorezcan un enfoque sobre otro. Existe una necesidad urgente de contar con una mejor información sobre la toxicidad de la NVP en mujeres y de realizar más investigaciones en este campo.

Cuando se inicia una terapia basada en NVP en mujeres con recuentos de CD4 > 250 células/mm³ el monitoreo estrecho de las primeras 12 semanas deberá incluir: a) educar a la paciente acerca de los síntomas que deben preocuparle y que requieren que consulte en forma urgente (como erupciones cutáneas, fiebre o dolor abdominal); b) programar visitas frecuentes durante las primeras semanas de terapia (por ejemplo, cada dos semanas); c) evaluar las enzimas hepáticas en la primera visita y en forma frecuente durante las

Cuadro 13. Opciones de TARV en mujeres con recuentos de CD4 > 250 células/mm³		
Opciones	Ventajas	Desventajas
Iniciación de la terapia basada en NVP con estrecha observación durante las primeras 12 semanas	Reserva los IP para el régimen de segunda línea. Consistente con las recomendaciones estándar.	Mayor riesgo potencial de toxicidad hepática grave (no está definido hasta que punto).
Iniciación de la terapia basada en EFV asegurando un método anticonceptivo efectivo	Reserva los IP para el régimen de segunda línea. Consistente con las recomendaciones estándar. Menor riesgo de toxicidad hepática.	Posible riesgo de teratogenicidad si se produce un embarazo.
Iniciación de la terapia con tres INTI*	Reserva los IP para el régimen de segunda línea. Menor riesgo de toxicidad hepática.	Los estudios sugieren que es menos potente que los regímenes basados en INNTI. Se desconoce la seguridad del TDF en el embarazo.
Demorar la terapia hasta que el recuento de CD4 disminuya a menos de 250 células/mm ³	Si la paciente no está tomando medicamentos ARV no hay riesgo de toxicidad hepática.	Riesgo de progresión de la enfermedad, particularmente si la mujer presenta síntomas.
Iniciación de la terapia basada en IP	Menor riesgo de toxicidad hepática.	No existen opciones de tratamiento de segunda línea.

* AZT/3TC/ABC o AZT/3TC/TDF

primeras 12 semanas (por ejemplo, a las 2, 4, 8 y 12 semanas, y posteriormente según los síntomas). Si las enzimas hepáticas aumentan a un grado 3 o mayor sin otra explicación alternativa (ALT y/o AST mayor de 5,1 veces el LSN) se debe discontinuar la NVP en forma permanente. La NVP también debe discontinuarse inmediatamente si se presentan síntomas que sugieren toxicidad hepática o erupciones cutáneas graves. En estos casos sintomáticos es fundamental no esperar a disponer de los resultados del laboratorio.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN MUJERES EMBARAZADAS

Inicio del TARV en mujeres embarazadas

Para lograr el objetivo de eliminar la transmisión maternoinfantil de la infección del VIH todas las mujeres embarazadas con indicación de TARV deberían recibir tratamiento y aquellas que todavía no lo requieren deberían recibir una estrategia de profilaxis para la PTMI de probada eficacia.

Para determinar si una mujer embarazada cumple los criterios de inicio de TARV debe evaluarse su estadio clínico y, cuando está disponible, el recuento de linfocitos CD4.

El GELAC recomienda utilizar para las mujeres embarazadas los mismos criterios de TARV que se utilizan para el inicio de TARV en adultos; esto significa que se sugiere el TARV en todas las mujeres embarazadas en el estadio 4 de la OMS, en todas las que presentan un recuento de CD4 < 200 células/mm³ y que debe ser considerado en las mujeres embarazadas en estadio clínico 3.

El momento óptimo para iniciar el TARV en individuos con un recuento de CD4 de 200 a 350 células/mm³ no está establecido pero se reconoce que iniciar el tratamiento en esta situación puede representar beneficios adicionales para la PTMI.

Aunque puede resultar deseable iniciar el TARV después del primer trimestre, con la intención de minimizar la potencial teratogenicidad, en las pacientes con enfermedad avanzada el beneficio del TARV contrarresta cualquier posible riesgo fetal por lo que en estos casos se recomienda iniciar el TARV lo antes posible y continuarse después del parto [A-III].

Selección de los ARV de primera línea en mujeres embarazadas

La información acerca de la seguridad del TARV en las mujeres embarazadas y sus hijos es limitada. En las mujeres embarazadas la selección de medicamentos antirretrovirales es compleja y requiere varios factores que compiten entre sí y cuyos riesgos y beneficios se deben ponderar. Estos factores incluyen:

- el tratamiento que se recomienda para la salud de la madre en cuestión;
- la información que se dispone acerca de los efectos de los medicamentos en mujeres embarazadas y los niños (incluidas la toxicidad y la teratogenicidad) y sobre los posibles efectos a largo plazo de la exposición intraútero del niño;
- la eficacia en la PTMI (véanse las recomendaciones de la OPS/OMS sobre PTMI).

Selección de los INTI

Los medicamentos ARV con los que se tiene mayor experiencia en mujeres embarazadas son el AZT y el 3TC y por ello se consideran a los INTI como las drogas de elección en este escenario [A-I]. Otros INTI que se han utilizado en el embarazo incluyen ABC, d4T y ddI. La combinación de d4T/ddI debe evitarse en el embarazo y reservarse para las situaciones donde no se dispone de otras alternativas debido a un mayor riesgo de acidosis láctica con la utilización de esta combinación en mujeres embarazadas. No existen datos sobre el uso de FTC en el embarazo aunque basándose en los datos sobre

3TC parece que la dosis estándar es la apropiada. No se recomienda el uso de TDF por los escasos datos que existen sobre su utilización en el embarazo; en estudios en monos expuestos intraútero se ha observado una reducción del crecimiento fetal y de la porosidad ósea (105) y también se ha descrito desmineralización ósea en niños infectados que recibieron TDF en forma crónica (106). Entonces, el TDF debería considerarse en el TARV de mujeres embarazadas cuando las otras alternativas están contraindicadas o no están disponibles. En aquellos casos en los que la mujer recibe TDF debido a un episodio previo de toxicidad o sospecha de resistencia a los otros INTI debe evaluarse el riesgo y el beneficio de continuar con este fármaco.

Selección del INNTI

La NVP es el INNTI de elección en el embarazo por la amplia experiencia clínica que se tiene con este medicamento y por su probada eficacia para PTMI [A-I]. Sin embargo, la toxicidad hepática sintomática relacionada con la NVP y las erupciones cutáneas graves se presentan con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, en particular en mujeres vírgenes de TARV con un recuento de CD4 > 250 células/mm³ (95-97) (véase la Sección 10.1.1). Se han reportado casos en mujeres embarazadas (107, 108) pero no se sabe si el embarazo representa un factor predisponente adicional. En el cuadro 13 se muestran las pautas de tratamiento en mujeres con recuentos de CD4 > 250 células/mm³.

Si una mujer que recibe un TARV con EFV queda embarazada y esta situación se detecta durante el primer trimestre debe reemplazarse el EFV por otro medicamento. Debido a que la hepatotoxicidad sintomática relacionada con la NVP se ha observado principalmente en pacientes vírgenes de terapia al comenzar la NVP se puede considerar el uso de esta droga realizando un monitoreo estricto en aquellas mujeres con recuento de CD4 > 250 cel/mm³. Como opciones se puede considerar reemplazar el esquema con EFV por un régimen basado en IP o en tres INTI. Si el embarazo se reconoce cuando la mujer ya está en el segundo o tercer trimestre puede continuarse con el EFV dado que la exposición de alto riesgo ya ha ocurrido (109). La exposición y el riesgo deben analizarse con cada paciente.

Selección de IP como TARV de segunda línea en caso de embarazo

Los inhibidores de la proteasa con los que se tiene mayor experiencia y datos de seguridad en el embarazo son el SQV/r y el NFV. Un estudio sugiere que los niveles LPV/r alcanzados con la formulación en cápsulas son menores en las mujeres embarazadas durante el tercer trimestre en comparación con los niveles post-parto (110); pero en otro estudio se han observado niveles adecuados en la mayoría de las mujeres que recibieron

dosis estándar (111). No se cuenta con datos sobre los niveles en el embarazo de la nueva formulación en tabletas termoestables de LPV/r y, mientras tanto, se recomienda administrar la dosis estándar de esta formulación. No existen datos sobre los niveles de ATV/r o FPV/r en mujeres embarazadas por lo que, hasta que se disponga de más datos, estos IP deben utilizarse solamente si no se dispone de otras alternativas. El ATV se ha asociado a un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia neonatal.

Impacto de la exposición previa al TARV en la prevención de la transmisión de madre a hijo

Muchas mujeres pueden haber recibido medicamentos ARV para la PTMI antes de requerir TARV por su estado de salud. En el caso de fármacos en los cuales una única mutación se asocia con el desarrollo de resistencia (como NVP o 3TC) preocupa el posible impacto que la exposición previa a regímenes no supresivos utilizados para la PMTI pueda tener sobre el tratamiento posterior de la madre. Esto resulta particularmente importante en el caso del uso previo de una monodosis de NVP como PTMI ya que se ha detectado una alta frecuencia de mutaciones relacionadas con la resistencia a la NVP en virus aislados de plasma y de leche en estas mujeres y sus niños (112-116). Además, estas mutaciones se asocian a resistencia cruzada a otros INNTI (114). En mujeres que reciben otros esquemas antirretrovirales que no logran suprimir la replicación viral la adición de NVP monodosis durante el parto puede también desarrollar resistencia (115, 117). Los factores relacionados con el desarrollo de resistencia a la NVP después de la exposición en el embarazo incluyen: a) CV materna alta, b) bajo recuento de CD4, c) determinados subtipos virales (las tasas son mayores con los subtipos C y D), d) el número de dosis que recibe la madre y e) el compartimiento corporal donde se estudia la resistencia (las tasas pueden ser mayores en la leche materna que en el plasma) (116, 118, 119). La frecuencia de la detección de mutaciones de resistencia utilizando los estudios estándares es mayor en momentos cercanos al inicio de la administración de la droga y disminuye con el tiempo, aunque en algunas mujeres las mutaciones pueden persistir a niveles muy bajos durante un período prolongado (113, 120). Algunos datos sugieren que la incidencia de resistencia puede disminuir si se administran simultáneamente con la monodosis de NVP otros medicamentos antirretrovirales durante el momento intraparto y por un corto período de tiempo en el postparto (121, 122). Sin embargo, aún no se ha establecido el régimen ARV óptimo y la duración de su administración. Los datos indican que los niveles de NVP pueden continuar siendo detectables hasta 21 días después de recibir una dosis única y se ha demostrado que niveles altos de NVP se asocian con mayor riesgo de emergencia de resistencia (123, 124). La resistencia al 3TC también se asocia con una mutación única. En un estudio realizado en Francia en

el que se agregó 3TC a las 32 semanas de gestación a mujeres embarazadas que recibían AZT el 39% presentaba la mutación M184V que confiere resistencia al 3TC a las seis semanas del parto (125); en el estudio PETRA también se detectó la resistencia al 3TC a la semana del parto en el 12% de las mujeres que recibieron un esquema para la PTMI de AZT/3TC durante cuatro semanas (126).

Se desconocen las consecuencias clínicas de la selección de estas mutaciones de resistencia en términos de la respuesta a un futuro esquema de TARV. Un estudio realizado en Tailandia entre mujeres que iniciaban tratamiento en el período postparto mostró que las mujeres que habían recibido una dosis única de NVP durante el parto presentaban un menor porcentaje de supresión viral a los 6 meses en comparación con aquellas que no habían recibido NVP, aunque no hubo diferencias estadísticas en las cifras de recuperación de CD4 entre los grupos (127). El momento de iniciar una terapia basada en INNTI después de la exposición a una dosis única de NVP también puede ser importante; puede haber una menor probabilidad de lograr una máxima supresión viral si la terapia se inicia durante los seis meses posteriores a la exposición a una dosis única de NVP, mientras que si la terapia se inicia entre seis a dieciocho meses después de la exposición la respuesta virológica parece ser similar a la de las mujeres no expuestas a NVP (127, 128). Se están llevando a cabo estudios diseñados para determinar el impacto que la profilaxis con monodosis de NVP tiene en la eficacia de un TARV con INNTI.

Hasta que se disponga de datos definitivos en estos aspectos las mujeres que previamente hayan recibido profilaxis con una dosis única de NVP para PTMI tienen que considerarse elegibles para regímenes basados en INNTI. Sobre la base de los datos disponibles puede considerarse que un régimen de tres INTI, cuando se dispone de éste, constituye una alternativa al TARV basado en INNTI como tratamiento inicial, en particular si se necesita iniciar el TARV dentro de los seis meses de una exposición a una dosis única de NVP [B-IV]. Un régimen inicial basado en IP también puede considerarse una opción en esta situación, pero se advierte que en este caso se comprometen las opciones futuras de tratamiento de segunda línea [C-IV]. En el caso de mujeres con exposición a una dosis única de NVP que inician el TARV después de los seis meses de la exposición a NVP se recomienda el empleo de un régimen basado en INNTI [A-III].

El riesgo de resistencia a los fármacos está fuertemente relacionado con la CV plasmática y el recuento de CD4 en el momento de la exposición; en consecuencia, las mujeres que tienen un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la NVP después de una dosis única son las que tienen enfermedad avanzada por VIH y aquellas que han recibido la recomendación de iniciar un TARV con una combinación de tres medicamentos. Una

de las mejores formas de prevenir el desarrollo de la resistencia a NVP es evaluar en todas las mujeres embarazadas la necesidad de TARV (idealmente utilizando el recuento de CD4) e iniciar un TARV estándar en aquellas que lo necesitan.

Mujeres en período de lactancia

Con el objetivo de evitar la TMI la OPS/OMS recomienda evitar la lactancia materna siempre y cuando esta opción sea aceptable, factible, asequible, sostenible y segura (AFASS). Por ello, el GELAC reconoce que es necesario que los países incrementen sus esfuerzos para alcanzar estos requisitos a fin de poder ofrecer esta alternativa a las mujeres que lo necesiten. No obstante, se ha reportado que la leche de fórmula conlleva una mayor morbilidad por otras causas y se ha asociado inclusive a un mayor riesgo de transmisión del VIH en casos de lactancia mixta. Por lo tanto, además de las condiciones mencionadas anteriormente, cuando no pueda asegurarse el uso exclusivo de leche de fórmula debe considerarse la lactancia materna exclusiva hasta que se cumplan las condiciones arriba señaladas (AFASS). Las madres deben recibir consejería y apoyo por lo menos durante los primeros dos años de vida del niño a fin de asegurar una alimentación adecuada. La consejería debe incluir los riesgos y los beneficios de estas formas alternativas de alimentar al niño, las técnicas para llevarlas a cabo así como los métodos terapéuticos para la supresión de la producción de leche materna cuando sea necesario.

11. CONSIDERACIONES PARA PACIENTES CON TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) constituye un importante punto de entrada a la atención del VIH y una infección oportunista frecuente en personas con diagnóstico previo de infección por VIH, particularmente en LAC. Estas personas con frecuencia requieren TARV. El TARV está recomendado para todos los pacientes con TB extrapulmonar (estadio 4) y debe ser considerado en las personas con tuberculosis pulmonar (estadio 3) con un recuento de CD4 inferior a 350 células/mm³ a fin de iniciarlo antes que el recuento de CD4 descienda por debajo de 200 células/mm³. Se ha demostrado que el TARV reduce la tasa de mortalidad, la incidencia de TB y la recurrencia de TB (129, 130).

El TARV en las personas que se encuentran bajo tratamiento para la TB requiere una consideración especial ya que el manejo de la coinfección TB / VIH se complica por varios factores como a) las interacciones entre los ARV y la rifampicina, b) el síndrome de reconstitución inmunológica (SRI), c) la cantidad de comprimidos que suponen ambos tratamientos en forma simultánea, d) la superposición de la toxicidad de ambos tratamientos y e) los aspectos relacionados con la adherencia (131, 132). El tratamiento de la TB activa sigue constituyendo una prioridad para la atención de los pacientes y es esencial la colaboración entre los programas de TB y VIH para poder proveer un conjunto integrado de servicios (133).

¿CUÁNDO INICIAR EL TARV EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA?

En un paciente con TB activa en el que se diagnostica infección por VIH la prioridad es tratar la tuberculosis (de acuerdo con la política y las recomendaciones nacionales sobre TB). Se desconoce el momento óptimo para iniciar la terapia ARV en estos pacientes. La tasa de mortalidad en pacientes con TB durante los primeros dos meses de tratamiento antituberculoso es elevada, en particular en regiones con elevada prevalencia de VIH (134, 135), esto sugiere que el TARV debería comenzarse tempranamente. Por otra parte, las ventajas de retrasar el inicio del TARV incluyen la reducción del número de comprimidos, lo que hace suponer menor interacción medicamentosa, toxicidad y SRI.

Mientras se esperan los resultados de estudios de investigaciones que se están llevando a cabo, la OPS/OMS recomienda que las personas con recuentos de CD4 inferiores a 200 células/mm³ deben iniciar el TARV una vez que el paciente se ha estabilizado, preferentemente dentro de las dos a ocho semanas del inicio del tratamiento antituberculoso [A-III]. Esta recomendación provisional tiene por finalidad estimular el inicio temprano del TARV en pacientes que pueden tener una elevada tasa de mortalidad. En los pacientes con recuentos de CD4 mayores a 200 células/mm³ el inicio del TARV se puede demorar hasta completar la fase inicial intensiva del tratamiento tuberculostático a fin de simplificar el manejo del tratamiento contra la TB y las cuestiones planteadas anteriormente [A-III]. En casos con recuentos de CD4 mayores a 350 células/mm³ los pacientes deben completar el tratamiento para la TB y posteriormente deben ser reevaluados para determinar la elegibilidad para el TARV según la respuesta al tratamiento tuberculostático y los valores de CD4.

En circunstancias en las que no se cuenta con recuento de CD4 la OPS/OMS recomienda iniciar el TARV una vez que el paciente esté estabilizado entre dos y ocho semanas después de iniciar el tratamiento tuberculostático. En los pacientes con TB pulmonar sin complicaciones en los que se observa una buena respuesta al tratamiento tuberculostático se puede demorar el TARV hasta completar la fase inicial intensiva del tratamiento contra la TB. El TARV también puede demorarse en ciertos casos de tuberculosis extrapulmonar (tuberculosis ganglionar o pacientes con enfermedad pleural sin complicaciones) en los que se observa una buena respuesta al tratamiento tuberculostático (Cuadro 14) [A-IV].

Cuadro 14. Iniciación del TARV de primera línea en función del tratamiento tuberculostático		
Recuento de células CD4	Recomendaciones sobre la terapia ARV	¿Cuándo iniciar el TARV en relación con el inicio del tratamiento tuberculostático?
CD4 < 200 células/mm ³	Terapia ARV recomendada ^a	Entre 2 y 8 semanas ^b
CD4 entre 200 y 350 células/mm ³	Evaluar la necesidad de ARV ^c	Después de 8 semanas
No disponible	Recomendar TARV según criterios clínicos ^c	Entre 2 y 8 semanas

^a El régimen de primera línea de elección se basa en 2 INTI más EFV. Los regímenes alternativos de primera línea incluyen los regímenes con NVP o con tres INTI (basándose en TDF o ABC). En el caso de regímenes que contienen NVP debe monitorizarse el nivel de ALT a las 4, 8 y 12 semanas del tratamiento y posteriormente según los síntomas.

^b La terapia ARV debe iniciarse tan pronto como se tolere el tratamiento contra la TB, particularmente en el caso de pacientes con grave inmunosupresión.

^c La terapia ARV debe iniciarse si están presentes otros eventos (distintos de la tuberculosis) de estadio 3 o 4.

¿CON QUÉ COMENZAR ? TARV RECOMENDADO PARA PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA

El régimen estándar de TARV de primera línea recomendado consiste en 2 INTI + 1 INNTI. El componente INTI presenta pocas interacciones con los medicamentos antituberculosos y no requiere cambios específicos. La situación es más compleja con los INNTI porque los niveles de INNTI se reducen en presencia de la rifampicina. Sin embargo, la evidencia disponible respalda el uso de estos regímenes.

Dos INTI + efavirenz

El fármaco de elección es el EFV dado que las interacciones con la rifampicina son más fáciles de manejar. Debido a que los niveles de EFV en sangre disminuyen en presencia de la rifampicina se propuso inicialmente aumentar la dosis de EFV de 600 a 800 mg diarios. La evidencia reciente demuestra que la dosis de 600 mg diarios de EFV en presencia de rifampicina es suficiente para individuos que pesan menos de 60 kg, y posiblemente también para aquellos que pesan más de 60 kg (136-140). Mientras se esperan más datos sobre la dosis de EFV para personas que pesan 60 kg o más, la OPS/OMS recomienda utilizar en todos los casos la dosis estándar de 600 mg de EFV [A-III].

Debido a la potencial teratogenicidad el EFV no debe utilizarse en mujeres que potencialmente puedan quedar embarazadas si no pueden asegurar un adecuado método anti-conceptivo o en mujeres que están cursando el primer trimestre del embarazo [A-III].

Dos INTI + nevirapina

Los niveles de NVP también disminuyen en presencia de la rifampicina. Sin embargo, se recomienda utilizar la dosis estándar de NVP [B-II] dado el alto índice terapéutico de la misma y los recientes estudios realizados en Sudáfrica y Tailandia que muestran buenos resultados a corto plazo en cuanto a la actividad antiviral y asociada a pocos efectos adversos (141-145). Este aspecto requiere profundizar la investigación ya que existe una gran variabilidad entre pacientes en los niveles de NVP, independientemente de la interacción con la rifampicina y los menores niveles de NVP que se producen con este fármaco. Un estudio sugirió aumentar la dosis de NVP a 600 mg/día (146). Por razones de seguridad se aconseja un estricto monitoreo clínico y de laboratorio de las enzimas hepáticas en las semanas 4, 8 y 12 en estos pacientes.

Existe preocupación acerca del riesgo de hepatitis sintomática o fatal en mujeres con recuentos de CD4 mayores a 250 células/mm³. Se desconoce la influencia adicional de los regímenes que contienen rifampicina en la toxicidad hepática en esta población. Hasta que no se disponga de más datos, las mujeres con recuentos de CD4 mayores a 250 células/mm³ que reciben rifampicina y deben iniciar TARV no se les debería administrar regímenes con NVP excepto en situaciones que amenazan la vida y donde no se dispone de otras alternativas de TARV.

Regímenes de tres INTI

El empleo de un régimen de tres INTI se considera una opción alternativa para el TARV de primera línea en pacientes con TB. Existen dos regímenes de tres INTI que se pueden utilizar con seguridad en forma concomitante con la rifampicina debido a la ausencia de interacciones (AZT + 3TC + ABC y AZT + 3TC + TDF)(27, 147, 148). Además, se pueden usar también en pacientes con CD4 > 250 células/mm³ y en otras situaciones especiales como hepatopatía crónica. Con respecto a las combinaciones que incluyen abacavir hay evidencia de una menor potencia antiviral (26) y no existen datos acerca del riesgo de hipersensibilidad en pacientes que reciben tratamiento tuberculostático. Tampoco hay suficiente experiencia con la combinación AZT + 3TC + TDF y rifampicina.

MUJERES CON TB EMBARAZADAS O EN EDAD FÉRTIL QUE REQUIEREN TARV

El régimen con EFV (opción de primera línea para el TARV en pacientes con TB) no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo. Puede utilizarse en mujeres que potencialmente puedan quedar embarazadas si se asegura un método anticonceptivo efectivo. El régimen de tres INTI con AZT + 3TC + ABC constituye una alternativa para mujeres embarazadas con TB activa.

SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN INMUNE EN PACIENTES CON TB QUE INICIAN TARV

El SRI puede presentarse como un empeoramiento de la enfermedad clínica después de una mejoría inicial. Se presenta hasta en una tercera parte de las personas con TB que inician TARV. En general suele aparecer en los primeros tres meses de iniciado el

TARV aunque puede ocurrir incluso en los primeros días. El SRI asociado a TB se presenta con fiebre, agrandamiento de linfadenopatías o como enfermedad respiratoria. Es similar a las reacciones paradójicas que se observan en pacientes inmunocompetentes en tratamiento tuberculostático, pero con una frecuencia mayor. Varios informes sugieren que el SRI es más común cuando el TARV se inicia en las primeras semanas del tratamiento de la TB y en pacientes con un recuento bajo de CD4. En la mayoría de los casos se resuelve sin intervención alguna y puede continuarse el TARV sin problemas. Pueden producirse complicaciones serias como la compresión traqueal causada por una gran adenopatía o dificultad respiratoria. El manejo puede requerir el uso de antiinflamatorios y/o corticoesteroides (véase la Sección 6.4) (149-153).

TUBERCULOSIS EN PACIENTES QUE RECIBEN TARV

Existen dos aspectos que deben considerarse en el caso de los pacientes en los que se diagnostica TB mientras reciben TARV. El primer aspecto se refiere a las recomendaciones para modificar el tratamiento en aquellos pacientes que desarrollan una tuberculosis activa dentro de los seis meses de iniciar el TARV de primera o segunda línea y que se resumen en el cuadro 15.

Cuadro 15. Recomendaciones sobre el TARV en pacientes que desarrollan TB mientras reciben un régimen ARV de primera o segunda línea

Tipo de régimen	Esquema ARV en el momento de manifestarse la TB	Opciones
Terapia ARV de primera línea	Dos INTI + EFV	Continuar con dos INTI + EFV
	Dos INTI + NVP	- Sustituir con EFV ^{a,b,c} - Sustituir con régimen de tres INTI ^a - Continuar con dos INTI + NVP ^d
	Régimen de tres INTI	Continuar el régimen de tres INTI
Terapia ARV de segunda línea	Dos INTI + IP/r	- LPV/r o un régimen que contenga SQV/r y ajustar la dosis de RTV ^{a,d,e} - Sustituir con 3 INTI ^a

^a Puede considerarse volver al régimen original una vez completado el tratamiento con rifampicina.
^b Al cambiar de EFV a NVP no se requiere cumplir las dos semanas de dosis de carga de la NVP.
^c El uso de regímenes que contienen EFV no se recomienda en mujeres que potencialmente puedan quedar embarazadas si no se puede asegurar el uso de un método anticonceptivo adecuado así como tampoco durante el primer trimestre del embarazo.
^d Se aconseja un estricto monitoreo clínico y de laboratorio cuando se administra rifampicina con NVP o IP/r.
^e La dosis recomendada de SQV/RTV es 400mg/400 mg cada 12 horas y LPV/RTV es 400 mg/400 mg cada 12 horas.

El segundo aspecto incluye determinar si la presentación de TB activa en un paciente con TARV constituye un fracaso de la terapia. En estudios de cohorte el TARV disminuye la incidencia de TB en aproximadamente un 80%. Sin embargo, las tasas de TB entre pacientes en TARV continúan siendo más altas que en personas VIH negativas (132, 154, 155). La TB puede presentarse con una amplia gama de recuentos de CD4 y no necesariamente indica fracaso del TARV y la exigencia de pasar a un régimen de segunda línea. Además, la TB subclínica o no diagnosticada se presenta a menudo dentro de los primeros seis meses del inicio del TARV, y en muchos casos como parte del SRI (véase la Sección 6.4) (156).

Por lo tanto, la OPS/OMS recomienda aplicar los siguientes principios al determinar si el desarrollo de la TB en la terapia ARV constituye un fracaso del tratamiento.

- Si la TB aparece dentro de los primeros seis meses del inicio del TARV no deberá considerarse un fracaso del tratamiento (véase la Sección 7) y el régimen ARV se ajustará para poder coadministrar rifampicina [A-III] (véase el cuadro 15).
- Si el episodio de TB se presenta luego de los seis meses del inicio del TARV y se dispone de recuento de CD4 y de CV entonces estos últimos parámetros se utilizarán para decidir si se trata de un fracaso de tratamiento (véase la Sección 7, cuadro 7).
- Si no se dispone de recuento de CD4 y CV entonces la definición de fracaso dependerá de determinar si la TB es pulmonar o extrapulmonar o si el paciente presenta otros eventos (distintos de la tuberculosis) de los estadios 3 o 4.
- La OPS/OMS recomienda que el desarrollo de un episodio de TB pulmonar después de seis meses de TARV (sin otras evidencias clínicas o inmunológicas de progresión de la enfermedad) no se considerará como un fracaso del TARV. [B-III]
- La TB extrapulmonar deberá considerarse indicativa de fracaso de la terapia, excepto en los casos de TB con compromiso limitado a nódulos linfáticos o afección pleural sin otras complicaciones.
- Si se observa una buena respuesta a la terapia tuberculostática se podrá demorar la decisión de cambiar el régimen hasta que se haya completado el tratamiento de la TB.

CONSTRUCCIÓN DE UN RÉGIMEN DE TARV DE SEGUNDA LÍNEA PARA PACIENTES CON UN EPISODIO DE TB QUE INDICA FRACASO DEL TARV DE PRIMERA LÍNEA

La eficacia de una terapia de segunda línea en pacientes en los que ha fracasado un régimen con INNTI depende de la posibilidad de introducir un IP/r en el nuevo esquema, esto último resulta complicado debido a las interacciones medicamentosas significativas entre los IP/r y la rifampicina. Las opciones de tratamiento de segunda línea en pacientes con TB se restringen a los pacientes que desarrollan esta enfermedad mientras están recibiendo un esquema de segunda línea o aquellos en quienes la TB indica el fracaso al régimen de primera línea (véase más arriba).

En estos casos puede considerarse la administración de 400 mg de LPV + 400 mg de RTV dos veces al día [B-IV] (aunque sólo se dispone de datos en voluntarios sanos) (157) o 400 mg de SQV + 400 mg de RTV [B-IV] (158). Debido a la alta frecuencia de efectos adversos en estos estudios iniciales se requieren más datos antes de recomendarlos ampliamente. Se ha descrito una elevada toxicidad hepática también con la combinación de SQV 1000 mg + 100 mg de RTV b.d.(159) y entonces se ha recomendado no utilizarla (160). Estos datos obligan a ser muy cautos a la hora de recomendar el uso de éste y otros IP/r con rifampicina hasta disponer de más estudios.

Los IP no reforzados no pueden utilizarse con regímenes que contienen rifampicina porque los niveles de inhibidores de la proteasa son subterapéuticos [A-III] (161, 162). En consecuencia, si un paciente necesita comenzar o si ya recibe un régimen con IP debe ajustarse el régimen a un esquema de los comentados anteriormente realizando una estrecha vigilancia clínica y de laboratorio con el fin de detectar la presencia de toxicidad hepática. Las recomendaciones y precauciones para el uso de regímenes basados en IP/r en combinación con rifampicina en mujeres en edad fértil y embarazadas son las mismas que para otros pacientes con TB [B-IV].

El uso de rifabutina en lugar de rifampicina permite administrar otros regímenes de IP/r. En la mayoría de las situaciones se requiere un ajuste de la dosis del IP y de la rifabutina. La rifabutina está contraindicada en pacientes con glóbulos blancos por debajo de 1000 células/mm³ o recuentos de plaquetas inferiores a 50.000/mm³, también puede causar uveítis, y su costo es muy alto. Debe procurarse reducir su costo e incrementar su disponibilidad en los distintos países (163, 164).

12. CONSIDERACIONES EN EL CASO DE COINFECCIÓN CON HEPATITIS B O HEPATITIS C

La infección por hepatitis B es endémica en muchos países con recursos limitados. Las formas compartidas de transmisión conllevan a tasas elevadas de coinfección con el VIH y el virus de la hepatitis B (VHB) y/o el virus de la hepatitis C (VHC) en muchas partes del mundo (165). Se estima que entre 370 y 400 millones de personas son portadoras crónicas del VHB y que 180 millones presentan una infección crónica por el VHC. La prevalencia de coinfección varía ampliamente entre regiones geográficas y modos de transmisión del VIH (166). Las tasas de coinfección por el VIH/VHC son elevadas en las regiones en las que la transmisión del VIH se produce con mayor frecuencia por el uso de drogas inyectables y por transfusiones de sangre con falta de controles.

El VIH modifica la historia natural de la infección por el VHB. Entre las personas con coinfección por VIH/VHB se observan mayores tasas de progresión a enfermedad hepática avanzada y progresión a la cirrosis (167), mientras que el impacto del VHB sobre la historia natural del VIH es menos conocido (168).

La infección por el VIH también acelera el curso de la enfermedad hepática por el VHC (169), pero la evidencia sobre el impacto del VHC en la infección por VIH es contradictoria (170-174). En el estudio de una cohorte suiza la presencia del VHC se relacionó con un mayor riesgo de progresión a sida y muerte. Sin embargo, el análisis de la cohorte EuroSIDA demostró que la respuesta virológica e inmunológica global al TARV no se afectaba por el estado serológico frente al VHC. Entre los pacientes VHC positivos y VHC negativos infectados por el VIH que iniciaron terapia ARV no se observaron diferencias en el tiempo necesario para alcanzar una CV menor a 400 copias o para incrementar un 50% el recuento de células CD4 (175). No obstante, el riesgo de mortalidad relacionada con la enfermedad hepática se incrementó marcadamente en los pacientes seropositivos al VHC (176).

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

La OPS/OMS recomienda una mayor disponibilidad de pruebas serológicas para el VHB, especialmente en países con alta prevalencia. Las mismas deben ser realizadas en pacientes con elevación de transaminasas o sospecha de hepatitis crónica de causa viral.

Recientemente se han formulado recomendaciones para manejar la terapia para el VHB y el VIH (177). Existen varios agentes antivirales con actividad contra el VHB. Tres de estos medicamentos (3TC, FTC y TDF) muestran actividad contra el VIH y son agentes de primera línea para esta infección y deben utilizarse en pacientes con coinfección por VIH/VHB. 3TC y FTC comparten la misma actividad anti-VHB y anti-VIH, son intercambiables y no deben utilizarse juntos.

El 3TC es eficaz contra el VHB en pacientes con y sin VIH. La eficacia del 3TC está limitada por la emergencia de resistencia al VHB, que se desarrolla en el 50% de los pacientes a los dos años de monoterapia con 3TC y en el 90% a los cuatro años de la misma (178). La seroconversión del VHB (pérdida de AgHBe y aparición de anticuerpos antiHBe) ocurre entre el 11 y el 22% de los pacientes AgHBe positivos infectados por el VIH-1 que reciben tratamiento durante un año con 3TC. La discontinuación del 3TC en un paciente sin otros medicamentos anti-VHB se puede asociar con brotes de hepatitis y rápido deterioro clínico.

El TDF es efectivo contra el VHB salvaje y resistente al 3TC. Sobre la base de pequeños estudios realizados en pacientes con VIH, el TDF parece tener una eficacia superior contra el VHB (179, 180). Existe un creciente interés en el uso de una terapia combinada para el VHB con TDF y 3TC o FTC. En estudios preliminares recientes se ha demostrado la superioridad virológica de la terapia combinada con TDF y 3TC para el VHB frente a la monoterapia con 3TC en pacientes coinfectados con o sin tratamiento previo con 3TC (181). Sin embargo, el impacto de la terapia combinada sobre el desarrollo de resistencia del VHB se encuentra actualmente en proceso de evaluación.

Selección del TARV en pacientes con coinfección por VIH/VHB

En personas coinfectadas por VIH/VHB sin exposición previa a los ARV se recomienda incluir siempre en el TARV inicial 3TC o FTC a dosis habituales. Por la elevada tasa de desarrollo de resistencia del VHB a la monoterapia con 3TC y debido a que los datos preliminares han demostrado una respuesta virológica superior con terapia combinada se debe considerar incluir el TDF como parte del régimen ARV siempre

que esté disponible. Los programas antirretrovirales en las regiones con una elevada seroprevalencia del VHB pero sin capacidad para detectar el antígeno del VHB deben tener en cuenta la utilización del TDF + FTC o 3TC como el componente INTI de inicio preferido asociado a EFV o a otro INTI.

La NVP debe utilizarse con cuidado, monitorizando en forma regular a los pacientes con coinfección conocida por VIH/VHB y que presentan una elevación de ALT grado 3 o menor. La NVP está contraindicada en pacientes con una elevación de ALT grado 4.

En situaciones en las que tanto el VIH como el VHB requieren tratamiento los regímenes ARV deben contener 3TC y/o TDF.

Es preferible utilizar 3TC y TDF juntos ya que ambos medicamentos tienen actividad anti-VIH y anti-VHB y que la utilización de TDF o 3TC en forma individual puede inducir un desarrollo más rápido de resistencia del VHB.

Al iniciar el TARV en un paciente con coinfección VHB/VIH puede ocurrir una exacerbación del VHB como manifestación del SRI (véase la Sección 6.4). Las exacerbaciones se caracterizan por aumentos agudos de las transaminasas hepáticas acompañados por síntomas de hepatitis aguda (fatiga, dolores abdominales e ictericia). Estas reacciones generalmente se producen durante los primeros meses de tratamiento y pueden ser difíciles de distinguir de la toxicidad hepática inducida por la terapia ARV. Preferiblemente se debe continuar con el tratamiento activo contra el VHB, y en caso que el paciente esté recibiendo solo 3TC se debe considerar agregar TDF. Si no es posible diferenciar una exacerbación grave por hepatitis B de la toxicidad de grado 4 por el TARV se deben suspender todos los medicamentos ARV hasta que mejore la condición clínica.

También existe el riesgo de exacerbaciones del VHB cuando se suspenden los medicamentos activos contra el mismo. Se han documentado casos fatales de hepatitis B aguda en pacientes coinfectados por VIH/VHB que han discontinuado la monoterapia con 3TC. Los pacientes con coinfección que requieren suspender un TARV con algún fármaco que tiene actividad frente al VHB (3TC, FTC o TDF) deben ser monitorizados cuidadosamente. En los casos de infección crónica documentada se recomienda continuar el 3TC como parte del TARV de segunda línea aún después de haber sido utilizado como parte del esquema de primera línea.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

El inicio del TARV en pacientes coinfectados por VIH/VHC debe seguir el mismo principio y las mismas recomendaciones que para el inicio del TARV en pacientes mono-infectados por el VIH. Sin embargo, debe realizarse un seguimiento más estrecho por el mayor riesgo de hepatotoxicidad relacionada con los medicamentos.

Si se inicia el tratamiento para el VHC deben vigilarse las interacciones específicas de algunos antirretrovirales siendo las principales:

- Ribavirina y ddi: pancreatitis / acidosis láctica (no administrar concomitantemente),
- Ribavirina y AZT: anemia (vigilar estrechamente),
- Interferón y EFV: depresión grave (vigilar estrechamente).

En general, las recomendaciones para la selección del TARV no difieren en los pacientes con coinfección VHC/VIH (182, 183). Los pacientes con infección por el VHC pueden presentar una mayor tasa de hepatotoxicidad durante la terapia en comparación con los pacientes sin VHC. Varios estudios han examinado el impacto de determinados regímenes ARV sobre la toxicidad en los casos de coinfección con VHC/VIH. Un análisis reciente de la cohorte EuroSIDA no encontró diferencias entre el uso de diferentes pares de nucleósidos o INNTI/IP en un gran grupo de pacientes infectados por el VHC (184).

El EFV es el INNTI de elección en estos pacientes. Se recomienda utilizar la NVP con cuidado, en especial en los pacientes con elevaciones de la ALT grado 1-3. No se recomienda la NVP en pacientes con elevaciones de ALT de grado 4.

El tratamiento específico de la infección por el VHC es poco accesible en entornos de recursos limitados. Los medicamentos son difíciles de administrar, son costosos y la eficacia global es inferior al 50%. Además, el escenario es más complicado cuando se administra en forma concomitante al TARV por el número de comprimidos (RBV + ARV), las toxicidades y las interacciones de los medicamentos.

13. CONSIDERACIONES PARA USUARIOS DE DROGAS INYECTABLES

Principios para iniciar los ARV en los usuarios de drogas por vía intravenosa (UDI)

- En pacientes ex UDI o UDI en forma activa no debe excluirse ni demorarse innecesariamente el inicio del TARV.
- Deben enfocarse en forma adecuada los aspectos relacionados a comorbilidades, prioridades de tratamiento y posibilidad del paciente de iniciar el TARV desde la perspectiva social, ética y científica.
- Se recomienda implementar un enfoque integral para atender y tratar a los UDI pero la ausencia de un componente específico (por ejemplo las terapias de sustitución) no deben representar una barrera para comenzar el TARV en aquellos que lo necesitan.

La importancia epidemiológica del uso de drogas inyectables como vía de transmisión del VIH varía considerablemente entre países e incluso dentro de un mismo país. Se estima que en todo el mundo existen más de 13 millones de usuarios de drogas inyectables (UDI), la mayoría de los cuales (alrededor del 80%) vive en países en desarrollo o en transición (185). Existen datos que indican que los UDI tienen un acceso menor o subóptimo a la atención del VIH y una menor probabilidad de recibir terapia ARV en comparación con otros segmentos de la población (186-188). En entornos en los que se dispone de TARV los principales factores que dificultan la atención clínica del VIH son la vida desordenada, la criminalización y la marginación social. Con frecuencia, los pacientes representan para los proveedores de atención sanitaria un complicado panorama que incluye enfermedades psiquiátricas, coinfección con TB, VHB y VHC, incidencia elevada de infecciones bacterianas y abuso de varias drogas. Además, los programas de atención sanitaria muchas veces no reconocen a la drogadicción como una condición médica y en muchos casos tienen la percepción que los UDI no adhieren a la terapia ARV sin advertir los complicados efectos de la inestabilidad social, la pobreza,

la patología psiquiátrica, las violaciones de los derechos humanos y las dificultades en la relación médico-paciente que caracterizan las vidas de muchos UDI (189, 190). Se reconoce que es necesario mejorar la adherencia en los UDI, pero existen evidencias que demuestran que cuando los UDI se incorporan a una atención estable con personal experimentado y con un adecuado apoyo pueden presentar buena adherencia con resultados clínicos comparables a los de los pacientes con VIH que no son UDI (191-193). Por lo tanto, el consumo activo de drogas no constituye una razón válida para negar a los UDI el acceso a tratamiento y atención.

En consecuencia, desde un punto de vista biomédico, epidemiológico y ético, el consumo de drogas no debe utilizarse como argumento para no proveer TARV a las personas que en otro contexto se les recomendaría el tratamiento. Se sugiere adoptar un enfoque integral para la atención y el tratamiento de las dependencias, pero la falta de componentes específicos (por ejemplo los tratamientos de sustitución) no debe constituir una barrera para iniciar el TARV en pacientes para los cuales esta terapia está indicada.

Elección del TARV en UDI

- Los esquemas básicos de primera y segunda línea de la OPS/OMS pueden ser utilizados para seleccionar los fármacos ARV para la gran mayoría de pacientes UDI. [A-IV]
- Para elegir un ARV específico se debe tener en cuenta que la prevalencia de enfermedad hepática, renal, neurológica, psiquiátrica, gastrointestinal y hematológica es mayor en los UDI.
- Deben considerarse potenciales interacciones con otros fármacos o drogas ilegales.

Los criterios para iniciar el TARV de primera y segunda línea en los pacientes dependientes del consumo de sustancias son los mismos que para la población general (véanse las Secciones 4 y 5).

El manejo del TARV en los UDI puede presentar ciertos desafíos como consecuencia de comorbilidades, efectos secundarios y toxicidad de los medicamentos, necesidad de tratamiento para la dependencia a sustancias, interacción entre medicamentos, problemas psicosociales y aspectos legales. Los aspectos relacionados con la coinfección por tuberculosis y hepatitis viral han sido abordados en las Secciones 11 y 12, respectivamente.

Los pacientes UDI requieren un mayor soporte para tener un pleno acceso a los servicios de tratamiento disponibles y para adherir estrictamente a los regímenes. El apoyo para lograr la adherencia debe formar parte de la atención clínica de rutina provista por

los profesionales de la salud y los grupos de apoyo de pares involucrados en el trato con personas infectadas por el VIH.

Por lo tanto, se debe estimular el desarrollo de programas que integren la atención de las dependencias (incluidas las terapias de sustitución) con la atención del VIH en los que puede considerarse la utilización de enfoques alternativos como la terapia directamente observada (TDO). Las estrategias de reducción del daño son altamente efectivas en los UDI para dar soporte a la prevención, el tratamiento y la atención del VIH. Un apoyo apropiado, provisto por un equipo de atención de salud accesible, sin prejuicios, y administrado a través de programas con base comunitaria y estrategias de extensión ha demostrado ser eficaz (194). Los programas integrales de reducción del daño también reducen nuevas infecciones por el VIH entre otros UDI (195).

En el tratamiento, y siempre que sea posible, deben preferirse los regímenes ARV que incluyan fármacos con una menor probabilidad de causar efectos secundarios hepáticos, renales, hematológicos o neuropsiquiátricos. También es deseable incluir esquemas de dosis simples sin interacciones. Con el objeto de mejorar la adherencia al tratamiento se debe considerar el uso de estrategias específicas (CDF, esquemas de una vez por día, TDO, apoyo psicosocial, intervención a nivel individual, etc.).

La metadona y la buprenorfina figuran actualmente en la lista de medicamentos esenciales de la OMS lo que refleja el compromiso de este organismo en favor de los derechos de la salud de los UDI. (<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>). La metadona es el medicamento de reemplazo más comúnmente utilizado para el tratamiento de la dependencia a los opiáceos (como la heroína). Pueden existir importantes interacciones entre algunos antirretrovirales y la metadona, en particular INNTI y ciertos IP que pueden producir síntomas de supresión al disminuir los niveles de metadona. Los pacientes que reciben terapia de reemplazo con metadona y TARV basado en INNTI requieren un incremento gradual de 5 a 10 mg en la dosis diaria de metadona para mantener los niveles de metadona que estaban presentes previamente a la administración de los INNTI. Normalmente se requiere ajustar la dosis de metadona aproximadamente siete días después de comenzar la misma y la coadministración de INNTI [A-II]. Cada vez se utiliza más buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a los opiáceos pero existen datos limitados sobre las interacciones con los ARV. En el Anexo 5 figuran las principales interacciones entre los antirretrovirales, la metadona y la buprenorfina.

En la actualidad no existe una terapia de sustitución probada para los UDI de tipo estimulantes (cocaína). Las intervenciones que han demostrado resultar beneficiosas para el tratamiento de la dependencia a la cocaína y para el uso y la dependencia de

los estimulantes tipo anfetamina (ETA) incluyen intervenciones psicológicas, terapia cognitiva del comportamiento, estrategia de refuerzo de la comunidad, manejo de contingencias y los programas de doce pasos. Los desafíos que se enfrentan en la provisión de terapia ARV a las personas que se inyectan cocaína y ETA son similares a los que se encuentran con las personas que se inyectan opioides. Con esta población también debe considerarse reforzar la adherencia a la terapia.

14. MONITOREO CLÍNICO Y DE LABORATORIO

El monitoreo clínico y de laboratorio de los pacientes infectados por el VIH tiene dos finalidades. En primer lugar, en aquellos pacientes que aún no son elegibles para la terapia ARV el monitoreo regular es esencial para identificar cuando requieren iniciar el TARV o para decidir el comienzo de la profilaxis contra las infecciones oportunistas (por ejemplo, con cotrimoxazol). Los protocolos de monitoreo bien diseñados facilitan el inicio de la profilaxis para IO y el TARV en la mayoría de los pacientes infectados por el VIH antes de que el paciente presente una infección avanzada por el VIH. En segundo lugar, cuando los pacientes inician el TARV es necesario realizar un monitoreo periódico para evaluar la eficacia, manejar los efectos secundarios e identificar el fracaso del tratamiento. El monitoreo periódico también resulta esencial para reforzar la adherencia a la terapia ya que ésta representa el parámetro fundamental para el éxito de los programas antirretrovirales.

Las pruebas de laboratorio deben realizarse en función de los signos o síntomas y cuando los resultados de las mismas orienten para la toma de decisiones. Las principales decisiones a tomar en la atención y el tratamiento del VIH deben responder las siguientes preguntas:

- ¿Cuándo iniciar la terapia? (véase la Sección 4)
- ¿Cuándo sustituir una terapia por otra como consecuencia de significativos efectos secundarios? (véase la Sección 9)
- ¿Cuándo cambiar de terapia por fracaso del tratamiento? (véase la Sección 7)
- ¿Cuándo suspender en forma definitiva el TARV y brindar cuidados paliativos? (véase la Sección 16)

EVALUACIÓN CLÍNICA Y DE LABORATORIO INICIAL

Todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH deben tener una evaluación clínica y de laboratorio inicial con el fin de determinar el estadio de la infección y la elegibilidad para recibir cotrimoxazol, TARV u otras intervenciones. Dicha evaluación debe utilizarse para evaluar la presencia de infecciones oportunistas activas, especialmente tuberculosis, y como parámetro basal para continuar con la atención crónica. También representa un momento apropiado para proporcionar consejería y medidas de soporte para la prevención secundaria del VIH y para el develamiento del diagnóstico de VIH a otras personas.

MONITOREO DE LOS PACIENTES QUE NO TIENEN LOS CRITERIOS PARA INICIAR EL TARV

En el caso de pacientes que aún no son elegibles para el TARV se debe monitorizar la progresión clínica e inmunológica mediante la evaluación clínica y el recuento de CD4 cada seis meses. La evaluación clínica incluye los mismos parámetros que los utilizados en la evaluación basal (como el aumento o la pérdida de peso y la aparición de signos o

Cuadro 16. Evaluaciones clínicas y de laboratorio recomendadas en la visita inicial	
Evaluación clínica basal	Determinación del estadio clínico de la enfermedad Determinación de las condiciones médicas concomitantes (como VHB, VHC, TB, embarazo, uso de drogas inyectables, enfermedad psiquiátrica importante) Medicación concomitante (incluso medicinas tradicionales y hierbas medicinales) Peso y signos vitales Evaluación de la disposición del paciente para iniciar el TARV Valoración de la salud sexual y reproductiva
Evaluación de laboratorio basal	Confirmación de la infección por el VIH Medición de CD4 Medición de la CV si está disponible y se planea comenzar el tratamiento Medición de la hemoglobina si se planea iniciar tratamiento con AZT Prueba de embarazo si se planea iniciar tratamiento con EFV Detección de TB Detección de malaria (según epidemiología local) y pruebas de diagnóstico de otras coinfecciones y enfermedades oportunistas cuando éstas se sospechen clínicamente Citología cervical en las mujeres Serología VHB según epidemiología y disponibilidad local Pruebas serológicas de sífilis (VDRL)

síntomas de progresión de enfermedad por VIH). Estos parámetros clínicos y el recuento de células CD4 deben utilizarse para actualizar el estadio de la enfermedad en cada visita y para determinar si el paciente requiere profilaxis con cotrimoxazol o TARV. La evaluación clínica y el recuento de CD4 pueden realizarse con mayor frecuencia si el paciente se acerca al umbral clínico o inmunológico para iniciar el TARV (Cuadro 4).

PACIENTES EN TARV: RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO CLÍNICO

La frecuencia del monitoreo clínico depende de la respuesta al TARV. Mínimamente, estas visitas se tienen que realizar a las 2, 4, 8, 12 y 24 semanas del inicio del TARV, y posteriormente deben continuarse cada tres a seis meses cuando el paciente recibe el TARV en forma estable [A-IV]. En cada una de estas visitas el paciente puede ser evaluado por un miembro del equipo de atención de salud entrenado que referirá el paciente a un médico cuando lo considere necesario. Muchos programas dispensan el tratamiento ARV mensualmente aumentando de esta manera el número de oportunidades para monitorizar la progresión clínica o la toxicidad de los medicamentos.

Con el TARV puesto en marcha, la evaluación clínica incluye los mismos elementos que las visitas previas al inicio de la terapia (excepto la necesidad de confirmar la infección por VIH) con el agregado de la provisión de consejería para ayudar al paciente a comprender la importancia de la terapia así como para evaluar y prestar apoyo a la adherencia al tratamiento. La observación de la respuesta a la terapia por parte del paciente también debe incluir la evaluación de los síntomas de posible toxicidad de los medicamentos o de potencial fracaso del tratamiento (la reevaluación del estadio clínico). Una menor frecuencia de infecciones en el paciente (infecciones bacterianas, candidiasis oral y/u otras infecciones oportunistas) representa un dato objetivo de la respuesta al tratamiento.

PACIENTES EN TARV: RECOMENDACIONES SOBRE EL MONITOREO DE LABORATORIO

Cuando el recuento de CD4 esté disponible se recomienda realizar un monitoreo del mismo cada seis meses o con una frecuencia mayor si está indicado clínicamente. El recuento de linfocitos totales no es adecuado para monitorizar el TARV ya que sus variaciones no permiten predecir en forma confiable el éxito o fracaso del tratamiento.

En el caso de pacientes que inician regímenes con AZT se debe medir la Hb antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a las 4, 8 y 12 semanas de terapia o cuando el paciente presente síntomas [A-IV]. La medición de ALT y otros parámetros bioquímicos sanguíneos deben solicitarse cuando el paciente presenta síntomas y no se recomienda en forma rutinaria [B-IV]. Sin embargo, si se ha iniciado NVP en mujeres con recuentos de CD4 mayores a 250 células/mm³ o en personas que reciben simultáneamente tratamiento tuberculostático se recomienda vigilar las enzimas hepáticas a las 2, 4, 8 y 12 semanas del inicio de la terapia y posteriormente en función de los síntomas [A-IV]. La evaluación de la función renal en los pacientes puede considerarse antes de iniciar TDF y cada seis meses mientras el paciente lo siga recibiendo [C-III].

Algunos pacientes que reciben INTI pueden desarrollar hiperlactatemia y acidosis láctica. Se recomienda contar con la capacidad para medir el lactato sérico al nivel del distrito o del laboratorio central, especialmente si se utiliza d4T o ddI. Las mediciones rutinarias del lactato sérico no resultan útiles para predecir el desarrollo de acidosis láctica y este parámetro debe medirse solo en el caso de signos o síntomas que sugieran acidosis láctica³ [B-IV].

Los IP pueden afectar negativamente la glucosa y el metabolismo de los lípidos, por ello algunos expertos sugieren el monitoreo de rutina de la bioquímica sanguínea en pacientes con regímenes con IP. La decisión de realizar este monitoreo puede considerarse de forma individualizada considerando los antecedentes personales y familiares y los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares o metabólicas.

En LAC se cuenta con pruebas de CV en muchos países. La OPS considera que los programas nacionales de cada país deben establecer la indicación y la frecuencia de realización de estas pruebas en función de las disponibilidades locales. El GELAC recomienda que deben realizarse cada 6 meses en pacientes en TARV si estas técnicas están disponibles. Antes de solicitar estos estudios se debe asegurar que el paciente esté realizando el tratamiento en forma correcta, con una adherencia adecuada, que no haya recibido vacunas en las últimas 4 semanas y que no presente nuevas enfermedades intercurrentes [B-IV].

³ En entornos en los que no se dispone de lactato sérico, una alternativa es calcular la brecha de anión (brecha de anión= [Na + K] - [HCO₃ + Cl] normal 6-12 mmol/l).

Cuadro 16. Frecuencia mínima recomendada de las pruebas de laboratorio para el monitoreo en entornos de recursos limitados

Pruebas de laboratorio para el diagnóstico y el seguimiento	En la primera evaluación * (Visita inicial)	Al iniciar el TARV de 1ª o 2ª línea	Cada seis meses	Según se requiera (en caso de síntomas)
Pruebas de diagnóstico y confirmación del VIH	✓	-	-	-
Hemograma ^{a, b}	✓	✓	✓	✓
Recuento de células CD4 ^c	✓	✓	✓	✓
Pruebas de embarazo ^d		✓	-	✓
Bioquímica completa (ALT ^e y otras enzimas hepáticas, función renal, glucosa, lípidos, amilasa, lipasa, lactato y electrolitos séricos) ^f	-	-	-	✓
Serologías VDRL	✓	-	-	✓
Medición de la CV ^g	-	**	✓	-
Citología cervical en mujeres	✓			✓

* Evaluar también la indicación de la profilaxis con cotrimoxazol.

** La medición de la CV antes de comenzar el tratamiento no es obligatoria pero si está disponible proporciona información útil para la evaluación de la respuesta virológica.

^a Se recomienda realizar además el monitoreo de la Hb en el momento basal y a las 4, 8 y 12 semanas de comenzar AZT.

^b El hemograma es necesario para calcular el recuento absoluto de linfocitos CD4.

^c Los pacientes que todavía no son elegibles para TARV deben monitorizarse con recuentos de CD4 cada 6 meses. En el caso de pacientes que desarrollan eventos de estadio 2 o cuando el valor de los CD4 se acerca al umbral se puede aumentar la frecuencia de las mediciones. En los pacientes en TARV deben medirse las células CD4 cada 6 meses si el paciente está estable. Puede ser necesario un monitoreo más frecuente para decidir cuándo iniciar o cambiar de terapia.

^d Prueba de embarazo en las mujeres que inician un régimen de primera línea con EFV o si se sospecha embarazo en mujeres que están recibiendo un régimen basado en EFV.

^e Algunos expertos consideran que el valor predictivo del monitoreo rutinario de las enzimas hepáticas es muy bajo. La OMS recomienda monitorizar las enzimas hepáticas en función de los síntomas. También se recomienda el monitoreo periódico durante los primeros tres meses de tratamiento en pacientes con recuentos de CD4 >250 cél./mm³ que reciben NVP, individuos coinfectados con el VHB o VHC u otras enfermedades hepáticas y en pacientes en tratamiento con tuberculostáticos.

^f Algunos expertos recomiendan el monitoreo periódico (cada 6 meses) en pacientes que reciben regímenes de 2ª línea.

^g La medición de la CV no se recomienda para decidir el inicio del TARV en entornos de recursos limitados pero si está disponible se sugiere realizarla cada 6 meses en pacientes en TARV.

Adaptado de *WHO Consultation on Technical and Operational Recommendations for Scale-up of Laboratory Services and Monitoring HIV Antiretroviral Therapy in Resource-limited Settings*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2005.

15. ADHERENCIA AL TARV

Se reconoce ampliamente que la adherencia al TARV constituye un componente esencial del tratamiento individual y programático. En países industrializados los estudios sobre la adherencia a los medicamentos han demostrado que los mayores niveles de adherencia a los mismos se relacionan con mejores resultados virológicos, inmunológicos y clínicos, y que se necesita contar con tasas de adherencia sostenida mayor del 95% para maximizar los beneficios del TARV (196). Se han investigado numerosos enfoques para mejorar la adherencia (54, 197-205). La adherencia resulta aún más crucial para demorar o evitar el desarrollo de resistencia a los medicamentos y para asegurar la máxima durabilidad del régimen ARV de primera línea. Se cuenta con menos información con respecto al cumplimiento del horario en el que se recomienda tomar la medicación. Un error medio de la toma inferior a tres horas durante un mes se asoció con una mejor supresión virológica (206).

Una revisión de 24 estudios publicados entre los años 1996 y 2004 sobre la eficacia de la intervención para mejorar la adherencia reveló que se obtienen mejores resultados cuando la intervención se focaliza en las personas con mala adherencia (207). Las intervenciones más utilizadas son los sistemas de recuerdo y el apoyo educacional y de consejería (200, 205, 207, 208).

El éxito de cualquier estrategia para mejorar la adherencia depende de la educación que el paciente reciba antes de iniciar la terapia, de poder evaluar la comprensión que el paciente tiene acerca del tratamiento y de que esté dispuesto a realizarlo. La consejería sobre adherencia incluye la provisión de información básica sobre VIH y sus manifestaciones, los beneficios y los efectos secundarios de los medicamentos ARV, la forma en que deben tomarse los ARV y la importancia de no perder ninguna dosis. Los consejos de los pares y los materiales visuales pueden resultar particularmente útiles en este proceso.

Una vez que se ha comenzado el tratamiento, los elementos que pueden favorecer la adherencia incluyen: a) un número reducido de píldoras (en lo posible mediante el uso de CDF); b) el tipo de envase de las píldoras (blísteres combinados) o la provisión de pastilleros; c) la frecuencia de las dosis (régimenes con menos de dos veces al día); d) los esquemas con menos restricciones vinculadas con los alimentos; e) la incorporación

de la terapia al estilo de vida del paciente; f) la participación de familiares, amigos y/o miembros de la comunidad para respaldar la adherencia del paciente al tratamiento

Ya iniciada la terapia es esencial continuar apoyando la adherencia. Esto incluye efectuar evaluaciones de adherencia en cada visita, enfatizar los principios de adherencia por parte de quienes respaldan el tratamiento y asegurar la participación continua de familiares y/o personal de apoyo de la comunidad. Si bien en algunos países de LAC la cobertura del TARV sigue siendo reducida en relación con la carga de la enfermedad se han recogido importantes enseñanzas que pueden incorporarse a los programas que están formulándose o ampliándose y que se resumen a continuación:

- La medicación debe proveerse en forma gratuita a las personas que no pueden pagar el tratamiento mediante subsidios u otras estrategias de financiamiento. El acceso gratuito a los antirretrovirales en el punto de provisión facilita la adherencia. Datos recientes provenientes de Botswana, Senegal y otros países africanos indican que compartir el costo resulta perjudicial para la adherencia (54, 209).
- Los familiares o los miembros de la comunidad deben participar en la educación sobre la adherencia y el mantenimiento de los programas. Las visitas al hogar pueden resultar útiles si los miembros de la familia conocen el estado del paciente. Resulta esencial minimizar el estigma mediante apoyo psicosocial (201).
- Se prefiere la atención familiar si más de un miembro de la familia está infectado por el VIH. Esto es particularmente útil cuando la madre y el hijo están infectados (210).
- El uso de pastilleros o blísteres combinados facilitan la adherencia (211).
- Pueden adoptarse estrategias de TDO o TDO modificados. Este enfoque requiere un uso intensivo de recursos que resulta difícil de introducir en gran escala por la duración indefinida del TARV. Sin embargo, puede resultar útil para ciertos grupos como UDI o en la fase inicial del tratamiento como capacitación inicial de los pacientes (194).
- Se requieren estudiar estrategias para llegar a las comunidades aisladas.
- A nivel programático resulta vital asegurar la provisión y el almacenamiento adecuado de los medicamentos antirretrovirales, y proporcionar los recursos necesarios para una consejería culturalmente apropiada para la adherencia al tratamiento.

- La adherencia de las mujeres en el período postparto puede ser particularmente problemática y requiere un apoyo especial ya que la presión de atender a un recién nacido puede hacer que las mujeres presten insuficiente atención al cuidado de su propia salud.
- La adherencia en los niños constituye un desafío especial, en particular si la unidad familiar se ve perturbada por condiciones económicas, políticas o de salud. Los programas de atención del VIH basados en la familia constituyen algunos de los mejores enfoques para asegurar la salud del niño. Es imperativo mejorar y ampliar la disponibilidad de formulaciones pediátricas. Cuando sea posible, éstas deberán adecuarse a los regímenes para adultos para que la atención basada en la familia resulte eficaz (204).

16. RECOMENDACIONES PARA PACIENTES QUE HAN RECIBIDO MÚLTIPLES ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Estas recomendaciones describen un enfoque de salud pública frente a la TARV y solo consideran un régimen antirretroviral de primera y otro de segunda línea en los que se utilizan tres clases diferentes de medicamentos ARV. Sin embargo, a medida que los programas maduren y aumente la población que recibe ARV habrá un mayor número de pacientes que presentarán fracaso a las terapias de segunda línea. En los países industrializados (en los que existen posibilidades de manejo individualizado de los pacientes, pruebas de rutina de la CV, pruebas de resistencia a los medicamentos y acceso a nuevos medicamentos originales) existe la posibilidad de formular esquemas de tercera, cuarta y quinta línea.

En el caso de aquellos pacientes que presentan un fracaso al tratamiento en un régimen de segunda línea y cuando no existan opciones de nuevos tratamientos el paciente debe continuar con el régimen ARV que está fracasando salvo que la toxicidad o la interacción de los medicamentos empeoren el estado clínico del paciente [B-IV]. Incluso en un fracaso del tratamiento es probable que el régimen mantenga una actividad antiviral residual y que las mutaciones de resistencia a los medicamentos puedan conferir al virus un defecto en la replicación que podría restringir en cierta medida su aptitud y su patogenicidad. La mutación M184V que se asocia a resistencia al 3TC/FTC y las mutaciones asociadas a los IP son las que más frecuentemente se vinculan a este efecto. La suspensión de la terapia en un contexto de fracaso virológico puede relacionarse con una fuerte caída en el recuento de células CD4 y la presencia de complicaciones oportunistas.

Si se han agotado todas las opciones antirretrovirales y de tratamiento de infecciones oportunistas y el paciente se encuentra claramente en situación terminal como conse-

cuencia de una infección avanzada por el VIH, o experimenta efectos secundarios molestos o intolerables de la terapia, y tampoco tiene otras opciones se considera razonable suspender los ARV e implementar un plan de cuidados paliativos. Algunos estudios sugieren mantener el 3TC a fin de mantener una población viral con una menor capacidad replicativa (76). Siempre que sea posible se debe de mantener la profilaxis para las infecciones oportunistas.

Las opciones de rescate después del fracaso clínico de una terapia de segunda línea son difíciles de poner en práctica si se han utilizado en su totalidad las tres clases de ARV disponibles por vía oral, por lo tanto se recomienda la consulta a un experto a fin de intentar diseñar un esquema efectivo. En el caso de pacientes que han recibido múltiples esquemas de tratamiento el manejo individual debe necesariamente adecuarse a la disponibilidad de antirretrovirales alternativos (que son muy limitados en el sector público de los países de recursos limitados) y a investigaciones adicionales de laboratorio (como las pruebas individuales de resistencia a los medicamentos). La posibilidad de tratamiento efectivo en estos casos puede ser factible en la medida que estén disponibles nuevos fármacos ARV. Entre los fármacos aprobados que han demostrado eficacia en el manejo estos pacientes se incluyen enfuvirtide (un inhibidor de la fusión, disponible solo por vía subcutánea) y los nuevos IP (triplanavir y darunavir). El alto costo de estos fármacos originales y la ausencia de formulaciones genéricas limitan gravemente el acceso a estas nuevas drogas en entornos de recursos limitados.

17. PREVENCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS

Inevitablemente, la expansión de los programas de TARV estará acompañada de la aparición de resistencia a los medicamentos antirretrovirales, algo que ya ha ocurrido en todos los países en los que se administra en forma rutinaria TARV. Se teme que el surgimiento rápido o incontrolado de la resistencia constituya una posible consecuencia de la ampliación del TARV en entornos de recursos limitados.

Varios factores pueden limitar los esfuerzos para prevenir la emergencia de resistencia a los medicamentos en estos países. Debido a que en ocasiones el cambio de un régimen de primera línea a uno de segunda línea se basa en el fracaso clínico estos pacientes presentarán una mayor presión farmacológica con una viremia elevada con la consiguiente emergencia de resistencia a los medicamentos de primera línea. A medida que los regímenes de segunda línea están disponibles es importante contar con información de base poblacional para guiar la selección de los mejores INTI que puedan apoyar el esquema con IP/r. Otros factores también pueden aumentar el riesgo de la emergencia de resistencia, entre ellos se encuentran el limitado número de instalaciones y trabajadores de salud capacitados y las dificultades en la continuidad del suministro de medicamentos (190).

Sin embargo, otros aspectos de los programas de tratamiento en los países con recursos limitados pueden ayudar a limitar este riesgo. La TARV puede suministrarse exitosamente a través de la implementación nacional de recomendaciones antirretrovirales racionales basadas en el “principio de los tres unos” (un marco de acción coordinado en VIH/sida, una entidad coordinadora nacional para el sida y un sistema de vigilancia y evaluación a nivel del país). En países de recursos limitados el uso de regímenes combinados y simplificados de primera línea altamente activos puede permitir un alto grado de supresión viral en la población. Cuando los regímenes de primera y segunda línea están disponibles públicamente en forma estándar y como

CDF es poco probable que se utilicen regímenes inadecuados. La disponibilidad de un número limitado de regímenes potentes estandarizados evita las prácticas de prescripción aberrantes y los cambios innecesarios de los regímenes. Por último, cuando los programas públicos de TARV están estandarizados y coordinados en el ámbito nacional en países de recursos limitados pueden realizarse en forma relativamente rápida cambios a gran escala destinados a optimizar las prácticas de los programas. La OPS/OMS recomienda que en todos los planes nacionales de prevención y tratamiento del VIH se incluya una estrategia específica para evaluar y limitar la resistencia a los medicamentos. Los objetivos de dicha estrategia son: 1) utilizar una metodología estándar para evaluaciones regulares del surgimiento y la transmisión de la resistencia a los medicamentos a nivel de la población; 2) implementar una evaluación permanente de los factores de los programas de TARV que estén potencialmente asociados con el surgimiento de resistencia a los medicamentos; y 3) respaldar recomendaciones basadas en evidencias para mantener la eficacia de los regímenes de TARV y limitar la transmisión de resistencia a los medicamentos.

Con miras al desarrollo y la implementación de esta estrategia la OMS ha establecido la HIVResNet, una red global integrada por más de 50 organizaciones y expertos clínicos, epidemiólogos, de laboratorio y de investigación. Los miembros respaldan a la OMS y la red de laboratorios de genotipificación en la formulación de protocolos y recomendaciones, criterios e instrumentos de evaluación y la base global de datos. También asisten a la OMS en la provisión de asistencia técnica a países para la implementación de una estrategia sobre la resistencia a los medicamentos.

PREVENCIÓN DE LA EMERGENCIA INNECESARIA Y LA TRANSMISIÓN DE RESISTENCIA A LOS MEDICAMENTOS PARA EL VIH A NIVEL DE LA POBLACIÓN

Los principios de la OMS destinados a minimizar la resistencia a los medicamentos incluyen los siguientes aspectos:

- Acceso, prescripción y uso apropiado del TARV
- Promoción de la adherencia al tratamiento
- Respaldo a la prevención de la transmisión del VIH
- Medidas apropiadas basadas en la supervisión y vigilancia de los resultados sobre resistencia a los medicamentos

Estos principios se implementan mediante los siguientes elementos:

- La formación de un grupo de trabajo nacional sobre resistencia a los medicamentos antirretrovirales en cada país convocado por cada ministerio de salud o comité nacional sobre sida a fin de planificar e implementar una estrategia coordinada de prevención y evaluación de la resistencia a los medicamentos
- El uso de regímenes de TARV altamente activos
- Garantía de calidad de los antirretrovirales
- Suministro adecuado y continuo de medicamentos
- Registros de tratamiento individual estandarizados
- Apoyo y vigilancia de la adherencia al tratamiento
- Eliminación de barreras para lograr un acceso continuo a la atención
- Vinculación entre los programas de prevención y los programas de TARV con el fin de reducir la transmisión secundaria de la infección por el VIH
- Supervisión de la resistencia a los medicamentos con el objetivo de evaluar la resistencia transmitida en pacientes recién infectados en determinadas zonas geográficas de cada país
- Vigilancia de la resistencia a los medicamentos en centros de ARV centinela y factores relacionados de los programas ARV
- Vigilancia institucionalizada de indicadores clave de alerta temprana que pueden mejorarse programáticamente para minimizar el surgimiento de resistencia a los medicamentos.

VIGILANCIA DE LA TRANSMISIÓN DE LA RESISTENCIA

Los modelos matemáticos han sugerido que la resistencia durante los próximos años se deberá mayormente a generación de resistencia que a transmisión y que probablemente continuará siendo inferior al 5% por lo que no sería necesario el estudio sistemático de la resistencia sino estudios centinelas (212). Para supervisar la transmisión de la resistencia la OMS recomienda un método que emplee mínimos recursos y que indique el momento en el cual dicha transmisión es suficientemente relevante como para ser detectada y entonces considerar medidas adicionales de prevención y evaluación. Los resultados pueden contribuir a las decisiones sobre estrategias de prevención y regímenes de TARV óptimos basándose en el uso de terapias para la profilaxis pre y postexposición y para la prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo.

Indicadores de alerta temprana de la emergencia de resistencia a los medicamentos

La OMS sugiere que los países midan rutinariamente las variables relacionadas con la prevención de la resistencia a los medicamentos, incluidas las prácticas de prescripción, la adherencia, la asistencia de los pacientes a los turnos programados, el retiro de medicamentos ARV por parte de los pacientes y la continuidad del suministro de medicamentos. La OMS y sus colaboradores de la HIVResNet ofrecen a los Estados Miembros asistencia técnica para la planificación y la implementación de estrategias sobre la resistencia a medicamentos. Dicha asistencia técnica incluye la formulación de protocolos, la preparación de una base de datos sobre resistencia a medicamentos, la evaluación de laboratorios y su acreditación para la determinación de genotipos de resistencia, el análisis de los datos pertinentes y la producción de informes nacionales sobre resistencia.

18. ORIENTACIONES FUTURAS PARA MEJORAR EL ACCESO AL TRATAMIENTO EN ENTORNOS DE RECURSOS LIMITADOS

En los últimos cuatro años se ha experimentado un considerable progreso en la ampliación de TARV en los países en desarrollo. A pesar de esto, aún queda mucho por hacer. En lo referido a las personas bajo tratamiento es preciso procurar que sus beneficios sean duraderos y sostenibles. En cuanto a las personas que aún no están bajo tratamiento pero lo requieren deben mobilizarse recursos y crear sistemas para poder alcanzarlos. Estos recursos se ven afectados por el elevado costo de los medicamentos necesarios para pasar a regímenes de segunda línea y por la inclusión de nuevos medicamentos en los regímenes de primera línea. El acceso universal no se convertirá en realidad si no se abordan en forma apropiada las barreras que obstaculizan el acceso a todos los medicamentos necesarios.

Tampoco podemos mantener el actual formulario de medicamentos disponibles ya que las toxicidades y la resistencia obligan a buscar nuevas opciones de tratamiento. Es preciso realizar todos los esfuerzos posibles por reducir el precio de estos medicamentos y asegurar la producción y el uso de las formulaciones más adaptadas a las necesidades. Además, deben adoptarse todas las medidas necesarias para acelerar el registro y la aprobación de estos productos por parte de los organismos nacionales de regulación de medicamentos, incluida la aprobación rápida de aquellos productos ya incluidos en la lista de precalificación de la OMS que se actualiza regularmente.

Existen necesidades inmediatas en materia de diagnóstico. Reviste una importante prioridad lograr una amplia disponibilidad de recuentos de células CD4 que sean exactos y financieramente accesibles. Al mismo tiempo, es necesario orientarse hacia el desarrollo y la implementación de pruebas accesibles de CV. Las pruebas de CD4 y CV no son lujos, son importantes instrumentos que respaldan la provisión de una

atención óptima y, dentro del enfoque de salud pública, mediciones invalorable de la vigilancia y los resultados de los programas. Los estudios de investigación clínica y operativa son también cruciales para proporcionar la información necesaria para informar a los administradores de los programas y los profesionales clínicos sobre los enfoques óptimos que pueden utilizarse para tratar y vigilar la infección por el VIH en entornos de recursos limitados.

Esperamos que la presente edición de las recomendaciones sobre TARV para adultos y adolescentes resulte de utilidad a los administradores de programas y proveedores de atención y permitan sentar las bases para poder alcanzar a un mayor número de personas en un futuro cercano y continuar mejorando la atención de millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo.

ANEXOS

ANEXO 1. DETERMINACIÓN DE ESTADÍOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DEL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES

Estadio clínico 1
Asintomático Linfadenopatía persistente generalizada
Estadio clínico 2
Pérdida moderada de peso de causa desconocida (menos del 10% del peso corporal presumido o medido) ^a Infecciones recurrentes de las vías respiratorias (sinusitis, amigdalitis, faringitis, otitis media) Herpes zoster Queilitis angular Úlceras orales recurrentes Erupciones pruriginosas papulares Dermatitis seborreica Infecciones fúngicas ungueales
Estadio clínico 3
Pérdida grave de peso de causa desconocida (más del 10% del peso corporal presumido o medido) ^a Diarrea crónica de causa desconocida durante más de un mes Fiebre persistente de causa desconocida (intermitente o constante durante más de un mes) Candidiasis oral persistente Leucoplasia oral vellosa Tuberculosis pulmonar Infecciones bacterianas graves (como neumonía, empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, meningitis, bacteriemia) Estomatitis aguda necrotizante, gingivitis o periodontitis Anemia sin explicación (menos de 8 g/dL), neutropenia (menos de $0.5 \times 10^9/l$) y/o trombocitopenia crónica (menos de $50 \times 10^9/l$)

DETERMINACIÓN DE ESTADÍOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DEL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES (CONTINUACIÓN)

Estadío clínico 4 ^b
Síndrome de consunción por VIH
Neumonía por <i>Pneumocystis</i>
Neumonía bacteriana grave recurrente
Infección crónica por herpes simples (orolabial, genital o anorrectal de más de un mes de duración, o visceral de cualquier duración)
Candidiasis esofágica (o candidiasis de la tráquea, los bronquios o los pulmones)
Tuberculosis extrapulmonar
Sarcoma de Kaposi
Infección por citomegalovirus (retinitis o infección de otros órganos)
Toxoplasmosis del sistema nervioso central
Encefalopatía por VIH
Criptococosis extrapulmonar, incluida meningitis
Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Criptosporidiasis crónica
Isosporiasis crónica
Micosis sistémica (histoplasmosis extrapulmonar, coccidioidomicosis)
Septicemia recurrente (incluida <i>Salmonella</i> no tifoidea)
Linfoma (cerebral o de células B, no-Hodgkin)
Carcinoma cervical invasivo
Leishmaniasis atípica diseminada
Neuropatía sintomática asociada al VIH o cardiomiopatía asociada al VIH

- a) En mujeres embarazadas la medición del peso debe considerar la ganancia esperada por el embarazo.
- b) En las clasificaciones regionales se pueden incluir otras condiciones específicas como la de la tripanosomiasis americana (Enfermedad de Chagas, que produce meningoencefalitis y/ o miocarditis) en la Región de las Américas o la de la penicilliosis en Asia.

Fuente: Revised WHO clinical staging and immunological classification of HIV and case definition of HIV for surveillance, 2006. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>

ANEXO 2. CRITERIOS PARA DEFINIR EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Estadío clínico 1		
Asintomático	No se reportan síntomas relacionados con el VIH y no se observan signos en el examen del paciente	No se aplica
Linfadenopatía persistente generalizada	Nódulos linfáticos >1 cm, indoloros, en dos o más lugares no contiguos (no inguinales), en ausencia de una causa conocida y que persisten durante tres meses o más	Histología
Estadío clínico 2		
Pérdida de peso moderada sin explicación (menos del 10% del peso corporal)	Pérdida reportada de peso sin explicación. En el caso de embarazo, ausencia del aumento esperado de peso	Pérdida documentada de peso (menos del 10% del peso corporal)
Infecciones bacterianas recurrentes de las vías respiratorias superiores (Evento actual + uno o más en los últimos seis meses)	Síntomas como dolor facial unilateral con secreción nasal (sinusitis), inflamación dolorosa del oído (otitis media), faringoamigdalitis de causa no viral	Estudios de laboratorio. Si es posible, cultivo de muestras adecuadas de los fluidos corporales correspondientes
Herpes zoster	Erupción vesicular dolorosa con distribución por dermatomas según inervación que no cruza la línea media	Diagnóstico clínico
Queilitis angular	Grietas o ulceraciones en el ángulo de la boca, no atribuibles a deficiencia de hierro o vitaminas, y que generalmente responden a un tratamiento antifúngico	Diagnóstico clínico
Úlceras bucales recurrentes (dos o más episodios en los últimos seis meses)	Ulceraciones aftosas, típicamente dolorosas, con un halo de inflamación y pseudomembrana amarilla-grisácea	Diagnóstico clínico
Erupción papular pruriginosa	Lesiones papulares pruriginosas, frecuentemente con marcada pigmentación post-inflamatoria	Biopsia de piel
Dermatitis seborreica	Condición cutánea escamosa, pruriginosa, que afecta particularmente las zonas pilosas (cuero cabelludo, axilas, parte superior del tronco e ingle)	Diagnóstico clínico
Infecciones fúngicas de las uñas	Paroniquia (lecho de la uña con signos de flogosis, doloroso) u onicolisis de las uñas de los dedos (decoloración blanca en la parte proximal con engrosamiento y separación de la uña del lecho)	Cultivo del material de la uña / lecho ungueal

CRITERIOS PARA DEFINIR EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES (CONTINUACIÓN)

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Estadío clínico 3		
Pérdida de peso grave sin causa conocida (más del 10% del peso corporal)	Pérdida reportada de peso sin explicación (más del 10% del peso corporal) y adelgazamiento visible de la cara, la cintura y las extremidades, con obvia consunción o índice de masa corporal < 18.5. En caso de embarazo la pérdida de peso puede no estar presente.	Pérdida documentada de más del 10% del peso corporal
Diarrea crónica sin explicación durante más de un mes	Diarrea crónica (deposiciones blandas o acuosas, tres o más veces por día, reportadas durante más de un mes)	Tres o más deposiciones blandas, y dos o más pruebas que no revelan la presencia de patógenos
Fiebre persistente sin explicación (intermitente o constante, y que dura más de un mes)	Fiebre o sudores nocturnos durante más de un mes, intermitentes o constantes, sin respuesta a antibióticos o antimaláricos, y sin otros focos obvios de enfermedad reportados o detectados durante el examen. En las zonas de malaria debe excluirse la malaria.	Fiebre documentada de más de 37.6° C con cultivo de sangre negativo, tinción de Ziehl-Nielsen negativo, frotis de malaria negativo, radiografía de tórax normal o sin cambios, y ningún otro foco obvio de infección
Candidiasis oral	Placas blancas y cremosas como leche cuajada, persistentes o recurrentes, que pueden rasparse (pseudomembranas) ó parches rojos en la lengua, el paladar o los bordes de la boca generalmente dolorosos o sensibles (forma eritematosa)	Diagnóstico clínico
Leucoplasia oral vellosa	Pequeñas y finas lesiones blancas o corrugadas en los bordes laterales de la lengua que no pueden rasparse	Diagnóstico clínico
Tuberculosis pulmonar (actual)	Síntomas crónicos (por lo menos durante dos o tres semanas): tos, hemoptisis, insuficiencia respiratoria, dolor en el pecho, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos + frotis de esputo positivo ó frotis de esputo negativo pero RxTx compatible (que incluye pero no se restringe a infiltrados de lóbulos superiores, cavitación, y fibrosis pulmonar). Sin evidencias de enfermedad extrapulmonar.	Aislamiento de M. tuberculosis en el cultivo de esputo o histología de biopsia de pulmón (junto con síntomas compatibles)
Infección bacteriana grave (neumonía, meningitis, empiema, piomiositis, osteomielitis, artritis, bacteriemia, enfermedad pélvica inflamatoria grave)	Fiebre acompañada de síntomas o signos específicos que localizan la infección y responden a un antibiótico apropiado	Aislamiento de bacterias en muestras clínicas apropiadas (sitios generalmente estériles)
Gingivitis ulcerativa necrotizante aguda o periodontitis ulcerativa necrotizante	Dolor grave, papilas gingivales ulceradas, pérdida de dientes, sangrado espontáneo, mal olor, rápida pérdida de huesos y/o tejidos blandos	Diagnóstico clínico
Anemia sin explicación (menos de 8g/dl), neutropenia (menos de $0.5 \times 10^9/L$) o trombocitopenia (menos de $50 \times 10^9/L$) crónica (más de un mes)	Palidez cutáneomucosa, astenia, fatiga, taquicardia.	Diagnóstico de laboratorio, no explicado por otras condiciones no relacionadas con el VIH. No responde a la terapia estándar con suplementos de hierro y vitaminas, antimaláricos o antihelmínticos

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Estadio clínico 4		
Síndrome de consunción por VIH	Pérdida de peso reportada sin explicación (más del 10% del peso corporal) con consunción obvia o índice de masa corporal < 18,5 + Diarrea crónica sin explicación (deposiciones muy blandas o acuosas, tres o más veces al día, reportadas durante más de un mes) ó Fiebre o sudores nocturnos durante más de un mes, sin otra causa, con falta de respuesta a antibióticos o antimaláricos. En las zonas de malaria debe excluirse la misma.	Pérdida de peso documentada (más del 10% del peso corporal) + Dos o más deposiciones blandas con estudios negativos para patógenos ó Temperatura documentada superior a 37,6 °C, sin otra causa de enfermedad, cultivo de sangre negativo, frotis negativo para malaria y RxTx normal o sin cambios.
Neumonía por <i>Pneumocystis</i>	Disnea con el ejercicio o tos no productiva de aparición reciente (en los últimos tres meses), taquipnea y fiebre + Evidencia de infiltrados difusos bilaterales en la RxTx y sin evidencia de neumonía bacteriana, crepitaciones bilaterales a la auscultación con o sin disminución de la entrada de aire	Citología o microscopía por inmunofluorescencia de esputo inducido o lavado broncoalveolar. Histología de tejido pulmonar.
Neumonía bacteriana recurrente (episodio actual + uno o más episodios en los últimos seis meses)	Presentación aguda de síntomas (menos de dos semanas de fiebre, tos, disnea y dolor en el pecho) + Nueva consolidación en el examen clínico o RxTx, con respuesta a antibióticos.	Cultivo positivo o prueba de antígenos de un microorganismo compatible
Infección por el virus de herpes simplex crónico (VHS) (orolabial, genital o anorrectal durante más de un mes, o visceral de cualquier duración)	Ulceraciones anogenitales u orolabiales progresivas, dolorosas; lesiones causadas por infección recurrente del VHS y reportadas durante más de un mes. Historia de episodios previos. Si se trata de VHS visceral se requiere diagnóstico definitivo.	Cultivo positivo o ADN de VHS (mediante PCR) o citología / histología compatible
Candidiasis esofágica	Reciente presentación de dolor retroesternal o dificultad para tragar (sólidos y líquidos) en presencia de candidiasis oral	Aparición macroscópica en endoscopia o broncoscopia, o por microscopía / histología
Tuberculosis extrapulmonar	Enfermedad sistémica (fiebre, sudores nocturnos, debilidad y pérdida de peso). Otras evidencias de tuberculosis extrapulmonar o diseminada que varían según el lugar (pleura, pericardio, peritoneo, meninges, ganglios linfáticos abdominales o del mediastino, hueso). Tuberculosis miliar: pequeños micronódulos o sombras miliares difusas distribuidas uniformemente en la radiografía de tórax. Generalmente se considera que la infección de un nódulo linfático cervical discreto es una forma menos grave de tuberculosis extrapulmonar.	Aislamiento del <i>M. tuberculosis</i> o histología compatible de un lugar apropiado, junto con síntomas / signos compatibles (si el cultivo / histología es de una muestra respiratoria debe haber otras evidencias de enfermedad extrapulmonar)

CRITERIOS PARA DEFINIR EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES (CONTINUACIÓN)

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Sarcoma de Kaposi	Típica aparición en la piel u orofaringe de placas persistentes, inicialmente planas, de color rosado o sanguinolento, lesiones cutáneas que generalmente se transforman en placas o nódulos violáceos.	Aparición macroscópica en endoscopia o broncoscopia, o por histología.
Enfermedad por CMV (que no incluye ganglios, hígado o bazo)	Retinitis: puede ser diagnosticada por profesionales clínicos experimentados. Lesiones oculares típicas en examen fundoscópico: placas discretas de palidez retiniana con bordes marcados que se esparcen centrífugamente y con frecuencia siguiendo los vasos sanguíneos, asociadas con vasculitis, hemorragia y necrosis retiniana.	Histología compatible o demostrada de CMV en LCR por cultivo o ADN (por PCR)
Toxoplasmosis SNC	Reciente presentación de una anomalía neurológica focal o alteración del nivel de conciencia + Respuesta en diez días a un tratamiento específico.	Anticuerpos antitoxoplasma positivo, y masa única o múltiple intracraneal por neuroimagen (TAC o RMN, si está disponible)
Encefalopatía por VIH	Comprobación clínica de disfunción cognitiva y/o motora incapacitante, que interfiere con las actividades de la vida diaria, que progresa en semanas o meses, en ausencia de una enfermedad o condición concurrente que no sea infección por el VIH	Diagnóstico de exclusión, y neuroimagen (TAC o RMN, si es posible)
Criptococosis extrapulmonar (incluida la meningitis)	Meningitis: generalmente subaguda, fiebre con cefalea en aumento, meningismo, confusión, cambios de comportamiento; que responden a una terapia criptoocócica	Aislamiento de <i>Cryptococcus neoformans</i> de lugar extrapulmonar, o prueba de antígeno positiva de criptococo en LCR / sangre.
Infección diseminada por micobacterias no tuberculosas	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Diagnosticado mediante el hallazgo de especies de micobacterias atípicas en las deposiciones, sangre, fluidos corporales u otros tejidos (excluido el pulmón).
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Desorden neurológico progresivo (disfunción cognitiva, alteración en la marcha o el habla, pérdida de visión, debilidad de los miembros y parálisis de pares craneales) + Lesiones hipodensas de sustancia blanca del SNC por neuroimágenes o JC poliomavirus positivo (VJC) por PCR del LCR

Evento clínico	Diagnóstico clínico	Diagnóstico definitivo
Criptosporidiasis (con diarrea que dura más de un mes)	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Quistes identificados mediante examen microscópico de heces con ZN modificado.
Isosporiasis crónica	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Identificación de Isospora
Micosis diseminada (coccidioidomicosis, histoplasmosis)	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Histología, detección de antígenos, o cultivo de muestras clínicas o hemocultivo
Bacteriemia por salmonella no tifoidea recurrente	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Hemocultivo
Linfoma (cerebral o células B no Hodgkin) u otros tumores sólidos asociados al VIH	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Histología de muestras relevantes o técnicas de neuroimagen en el caso de tumores del SNC
Carcinoma cervical invasivo	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Histología o citología
Leishmaniasis visceral	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Histología o amastigotes visualizados o cultivo de cualquier muestra clínica apropiada
Nefropatía asociada al VIH	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Biopsia renal
Cardiomiopatía asociada al VIH	No hay diagnóstico clínico presuntivo	Cardiomegalia y evidencias de deficiente función ventricular izquierda confirmada mediante ecocardiografía

Fuente: Revised WHO clinical staging and immunological classification of HIV and case definition of HIV for surveillance, 2006 <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>

ANEXO 3. DOSIS DE MEDICAMENTOS ANTIRRETROVIRALES PARA ADULTOS Y ADOLESCENTES

Nombre genérico	Dosis	
ITR análogos de los nucleósidos		
Abacavir (ABC)	300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día	
Didanosina (ddI) Tabletas tamponadas o cápsulas con revestimiento entérico ^a	>60 kg: 400 mg una vez al día <60 kg: 250 mg una vez al día	
Emtricitabina (FTC)	200 mg una vez al día	
Estavadina (d4T) ^b	30 mg dos veces al día	
Lamivudina (3TC)	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día	
Zidovudina (AZT)	250–300 mg dos veces al día	
ITR análogos de los nucleótidos		
Tenofovir (TDF)	300 mg una vez al día	
ITR no análogos de los nucleósidos		
Efavirenz (EFV)	600 mg una vez al día	
Nevirapina (NVP)	200 mg una vez al día durante 14 días, seguido de 200 mg dos veces al día	
Inhibidores de la proteasa		
Atazanavir + ritonavir (ATV/r)	300 mg + 100 mg una vez al día	
Fosamprenavir + ritonavir (FPV/r)	700 mg + 100 mg dos veces al día	
Indinavir + ritonavir (IDV/r) ^c	800 mg + 100 mg dos veces al día	
Lopinavir + ritonavir (LPV/r) ^d	Cápsulas LPV 133.3 mg / RTV 33.3 mg	Tres cápsulas dos veces al día (400 / 100 mg dos veces al día)
	Tabletas termoestables LPV 200 mg / RTV 50 mg	Dos tabletas dos veces al día (400 / 100 mg dos veces al día)
Nelfinavir (NFV)	1250 mg dos veces al día	
Saquinavir + ritonavir (SQV/r) ^d	1000 mg + 100 mg dos veces al día	

^a La dosis de ddI debe ajustarse cuando se coadministra con tenofovir. Si el paciente pesa más de 60 kg la dosis recomendada es de 250 mg una vez al día; si pesa menos de 60 kg no existen datos para efectuar una recomendación (algunos estudios preliminares sugieren 125–200 mg una vez al día).^{193/} El ddI en tableta tamponada debe tomarse con el estómago vacío.

^b La OMS recomienda utilizar 30 mg de d4T para todos los adultos independientemente del peso corporal.

^c Otros regímenes de dosis que se utilizan incluyen 600 mg / 100 mg ^{194/} y 400 mg / 100 mg ^{195/}

^d Véanse en la Sección 11 las modificaciones de dosis de LPV/r y SQV/r específicas para la tuberculosis.

ANEXO 4. ALMACENAMIENTO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES

Nombre genérico	Requisitos de almacenamiento
ITR análogos de los nucleósidos	
Abacavir (ABC)	Temperatura ambiente
Didanosina (ddl)	Temperatura ambiente para tabletas y cápsulas. Polvo tamponado reconstituido, debe refrigerarse; después de la reconstitución la solución oral para niños debe mantenerse refrigerada, en cuyo caso es estable durante 30 días.
Estavudina (d4T)	Temperatura ambiente. Después de la reconstitución la solución oral debe mantenerse refrigerada, en cuyo caso es estable durante 30 días
Emtricitabina (FTC)	Temperatura ambiente
Lamivudina (3TC)	Temperatura ambiente
Tenofovir (TDF)	Temperatura ambiente
Zidovudina (AZT)	Temperatura ambiente
d4T + 3TC + nevirapina (NVP)	Temperatura ambiente
AZT + 3TC + ABC	Temperatura ambiente
AZT + 3TC + nevirapina	Temperatura ambiente
ITR no análogos de los nucleósidos	
Efavirenz (EFV)	Temperatura ambiente
Nevirapina (NVP)	Temperatura ambiente
Inhibidores de la proteasa	
Atazanavir (ATV)	Temperatura ambiente
Indinavir (IDV)	Temperatura ambiente
Fosamprenavir (FPV)	Temperatura ambiente
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) cápsulas	Refrigerar para almacenamiento a largo plazo. Estable durante 30 días a temperatura ambiente.
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Tabletas termoestables	Temperatura ambiente
Nelfinavir (NFV)	Temperatura ambiente
Ritonavir (RTV)	Refrigerar las cápsulas hasta que se dispensan. Estable durante 30 días a temperatura ambiente. Temperatura ambiente para la solución oral (no refrigerar).
Saquinavir cápsulas de gel duro	Temperatura ambiente
La temperatura ambiente se define como 15–30 °C. La refrigeración se define como 2–8 °C.	

ANEXO 5. MEDICAMENTOS QUE INTERACTÚAN CON LOS ANTIRRETROVIRALES

ARV	NVP	EFV
Antimicobacteria		
Rifampicina	↓ NVP de un 20% a un 58%. Potencial suma de hepatotoxicidades. Si se coadministran, establecer una vigilancia estrecha.	↓ EFV un 25%
Rifabutina	↓ NVP un 16% Sin ajuste de dosis*	EFV sin cambios. Rifabutina ↓ 35%. Aumentar rifabutina a 450–600 mg una vez al día o 600 mg tres veces por semana y mantener dosis estándar de EFV.
Claritromicina	Ninguna	↓ claritromicina un 39% Vigilar la eficacia o utilizar medicamentos alternativos.
Antifúngicos		
Ketoconazol	↑ ketoconazol un 63%. ↑ NVP un 15-30%. No se recomienda la coadministración.	No existen cambios significativos en los niveles de ketoconazol o EFV
Fluconazol	↑ NVP C _{max} , AUC, C _{min} un 100%. Sin cambios en fluconazol. Posible mayor hepatotoxicidad con la coadministración, vigilar la toxicidad de la NVP.	No existen datos
Itraconazol	No existen datos	No existen datos
Anticonceptivos orales		
Etinilestradiol	↓ etinilestradiol un 20%. Utilizar métodos alternativos o adicionales.	↑ etinilestradiol un 37% Utilizar métodos alternativos o adicionales.

LPV/r	NFV	SQV
↓ AUC de LVP un 75%. No deben coadministrarse.	↓ NFV un 82%. No deben coadministrarse.	↓ SQV un 84%. Se ha reportado grave deterioro hepático. No deben coadministrarse.
↑ AUC de rifabutina tres veces. Disminuir la dosis de rifabutina a 150 mg una vez al día o tres veces por semana y mantener dosis estándar de LPV/r.	↓ NFV un 82%. No deben coadministrarse.	↓ SQV un 40%. Contraindicado salvo que se trate de SQV/RTV. Dosis: 150 mg de rifabutina una vez al día o tres veces por semana.
↑ AUC de claritromicina un 75%. Ajustar la dosis de claritromicina si se produce deterioro renal.	No existen datos	Sin RTV ↑ claritromicina un 45%, ↑ SQV un 177%. RTV puede ↑ claritromicina un 75%. No se requiere ajustar la dosis de claritromicina con SQV no reforzado.
↑ AUC de LVP. ↑ ketoconazol x 3. No exceder de 200 mg/día de ketoconazol.	No se requiere ajustar la dosis	↑ SQV tres veces. Sin RTV no requiere ajustar la dosis. Con SQV/r no existen datos, con RTV puede aumentar tres veces el ketoconazol.
No existen datos	No existen datos	No existen datos
↑ itraconazol. No exceder de 200 mg/día de itraconazol.	No existen datos, pero existe la posibilidad de inhibición bidireccional. Vigilar las toxicidades.	Se ha observado interacción bidireccional. Puede resultar necesario disminuir la dosis de itraconazol. Vigilar niveles de SQV (especialmente si se administra con RTV).
↓ etinilestradiol un 42%. Utilizar métodos alternativos o adicionales.	↓ noretrindona un 18%. ↓ etinilestradiol un 47%	No existen datos para el SQV no reforzado. ↓ etinilestradiol un 41% con RTV.

MEDICAMENTOS QUE INTERACTÚAN CON LOS ANTIRRETROVIRALES (CONTINUACIÓN)

ARV	NVP	EFV
Tratamiento de sustitución de opioides		
Metadona	NVP sin cambios. Metadona ↓ significativamente. Riesgo de síndrome de abstinencia. Aumentar la dosis de metadona hasta lograr el efecto.	Metadona ↓ 60%. Es común el síndrome de abstinencia a opiáceos. Aumentar la dosis de metadona hasta lograr el efecto.
Buprenofina	No ha sido estudiada	Buprenofina ↓ 50%, pero no se ha reportado síndrome de abstinencia. No se recomienda ajustar la dosis.
Agentes de reducción de lípidos		
Simvastatina, Lovastatina	No existen datos	↓ simvastatina un 58%. EFV sin cambios. Ajustar la dosis de simvastatina según la respuesta de los lípidos; no exceder la dosis máxima recomendada
Atorvastatina	No existen datos	↓ AUC de atorvastatina un 43%. EFV sin cambios. Ajustar la dosis de atorvastatina según la respuesta de los lípidos; no exceder la dosis máxima recomendada.
Pravastatina	No existen datos	No existen datos
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Interacción desconocida. Utilizar con cautela. Vigilar los niveles de anticonvulsivantes.	Utilizar con cautela. Un caso mostró ↓ EFV con fenitoína. Vigilar los niveles de ambos fármacos.
Otros fármacos: Todos los IP y EFV pueden incrementar los niveles de cisapride y antihistamínicos no sedantes (aztemizol, terfenedina) que pueden causar toxicidad cardíaca. No se recomienda la coadministración.		

AUC: área bajo la curva.

C_{max}: concentración máxima.

C_{min}: concentración mínima.

Nota: El uso concomitante de fluticasona con RTV se traduce en concentraciones significativamente reducidas de cortisol sérico. La coadministración de fluticasona con cualquier régimen de IP/r no se recomienda salvo que el posible beneficio contrarreste el riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides.

(Adaptado de *Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents*. 4 May 2006 www.aidsinfo.nih.gov).

LPV/r	NFV	SQV
<p>↓ AUC de metadona un 53%. Puede ocurrir síndrome de abstinencia a opiáceos. Vigilar y administrar dosis y aumentar si es necesario.</p>	<p>NFV puede disminuir los niveles de metadona. Raramente se produce síndrome de abstinencia. Vigilar y aumentar la dosis si es necesario.</p>	<p>↓ AUC metadona un 20% cuando se coadministra con 400/400 mg b.d. de SQV/RTV. No se requiere ajuste para este régimen de IP, sino la vigilancia de la respuesta a la metadona</p>
<p>No existen significativas interacciones</p>	<p>No existen significativas interacciones</p>	<p>No existen significativas interacciones</p>
<p>Posible ↑ importante del nivel de estatinas. Evitar el uso.</p>	<p>↑ AUC de simvastatina un 505%. Posible ↑ importante del AUC de lovastatina. Evitar su uso.</p>	<p>Posible ↑ importante del nivel de estatina. Evitar su uso.</p>
<p>↑ AUC de atorvastatina 5,88 veces. Utilizar la dosis inicial más baja posible, con cuidadosa vigilancia.</p>	<p>↑ AUC de atorvastatina un 74%. Utilizar la dosis inicial más baja posible y con cuidadosa vigilancia.</p>	<p>↑ atorvastatina un 450% cuando se utiliza con SQV/RTV. Utilizar la dosis inicial más baja posible, con cuidadosa vigilancia.</p>
<p>↑ AUC de pravastatina un 33%. No se requiere ajustar la dosis.</p>	<p>No existen datos</p>	<p>↓ pravastatina un 50%. No se requiere ajustar la dosis.</p>
<p>↑ Carbamazapina con RTV. Con Fenitoína, ↓ los niveles de LVP/r y de fenitoína. En todos los casos evitar el uso concomitante o vigilar los niveles de LPV y de anticonvulsivantes.</p>	<p>Desconocida, pero puede disminuir sustancialmente el nivel de NFV. Vigilar los niveles de NFV / anticonvulsivantes y la respuesta virológica..</p>	<p>Desconocida en el caso de SQV no reforzado pero puede ↓ marcadamente el nivel de SQV. Vigilar los niveles de SQV/ anticonvulsivantes.</p>

ANEXO 6. CAPACIDADES ESCALONADAS DE LOS LABORATORIOS PARA LA VIGILANCIA DEL TARV EN ENTORNOS DE RECURSOS LIMITADOS

Pruebas de laboratorio para diagnóstico y vigilancia		Nivel de atención primaria	Nivel de distrito	Nivel regional/ de referencia
Pruebas de anticuerpos del VIH ^a		✓	✓	✓
Pruebas de diagnóstico virológico del VIH ^b		-	+	✓
Hemoglobina ^c		+	✓	✓
Hemograma y recuento diferencial de glóbulos blancos		-	✓	✓
CD4 (recuento absoluto y %)		-	✓	✓
Pruebas de embarazo ^d		+	✓	✓
ALT		-	✓	✓
Química completa (incluido pero no restringido a: enzimas hepáticas, función renal, glucosa, lípidos, amilasa y electrolitos séricos)		-	-	✓
Pruebas de diagnóstico de coinfecciones tratables ^e y enfermedades oportunistas relacionadas con el VIH	Microscopía para TB y malaria (frotis de esputo para TB; sangre para el diagnóstico de malaria) ^e	+	✓	✓
	Examen completo de líquido cefalorraquídeo (microscopía, Tinta china, Gram, Ziehl-Nielsen); sífilis y otras pruebas de diagnóstico de ITS	-	✓	✓
	Pruebas de diagnóstico serológico de hepatitis B y C, microbiología bacteriana y cultivos y pruebas de diagnóstico y procedimientos para PCP, Cryptococcus, toxoplasmosis y otras IO	-	+	✓
Medición de la CV de VIH ^f		-	-	+

✓ Prueba esencial.

+ Prueba deseable pero no esencial.

- Prueba no esencial.

^a Las pruebas rápidas son recomendables en el nivel primario y en los niveles regional/central y de distrito pueden utilizarse metodologías convencionales.

^b Las pruebas virológicas para determinar el diagnóstico del VIH en lactantes y niños menores de 18 meses pueden realizarse utilizando manchas de sangre seca.

^c Debería disponerse si se considera la utilización de AZT.

^d Debería disponerse si se considera la utilización de EFV.

^e Debe referirse si no se cuenta con microscopía.

^f En la actualidad no se recomienda la medición de la CV para decidir el inicio del tratamiento pero es deseable realizarla para monitorizar el tratamiento.

El Área de Tecnología y Prestación de Servicios de Salud/Unidad de Medicamentos Esenciales, Vacunas y Tecnologías en Salud y Área de Salud Familiar y Comunitaria/Unidad de VIH/sida de la OPS ha confeccionado los estándares de laboratorio necesarios para la atención de las personas con infección por VIH y ha desarrollado un sistema para evaluar la capacidad normativa y de respuesta de los laboratorios nacionales de referencia y de la red nacional de laboratorios de VIH/sida, ITS y enfermedades oportunistas en el diagnóstico y monitoreo del tratamiento del VIH/sida. Como objetivos adicionales, este programa de evaluación permitiría:

Usar una herramienta estandarizada de caracterización a partir de un consenso a nivel regional para establecer los requisitos mínimos útiles para llevar a cabo las funciones esenciales del componente de laboratorio de los programas nacionales de VIH/sida e ITS de la Región.

Identificar las fortalezas y los puntos críticos del servicio prestado por el laboratorio.

Optimizar la respuesta en la prevención y control del VIH/sida, ITS y enfermedades oportunistas.

Este trabajo se muestra en la siguiente tabla donde se establecen los requisitos a evaluar según la complejidad creciente del laboratorio, realizándose de forma acumulativa y debiendo un laboratorio de una complejidad dada cumplir con todos los requisitos del o los niveles menores.

Se definieron los diferentes niveles de complejidad:

- 1) Centros de testeo
- 2) Laboratorios del nivel primario
- 3) Laboratorios del nivel intermedio
- 4) Laboratorios del nivel referencial

A través de las 5 Capacidades que constituyen los pilares del proceso de caracterización (Capacidad Rectora y Normativa, Capacidad de Comunicación y de Disseminación de la Información, Capacidad de Detección, Capacidad de Investigación y Capacidad de Intervención) se evaluarán los 9 campos siguientes:

- Infraestructura
- Recursos humanos
- Procedimientos
- Equipamiento
- Insumos
- Bioseguridad y mantenimiento
- Sistema de calidad
- Vigilancia
- Investigación

Para mayor información consultar el documento Estándares y cuestionario para la evaluación del componente de laboratorio de los programas nacionales de VIH/sida/ITS e Infecciones oportunistas en las Américas. Documentos Técnicos. Tecnologías esenciales de salud. THS/EV-2007/003. OPS. Enero 2007.

ESTANDARES DE LABORATORIO NECESARIOS PARA LA ATENCIÓN DEL VIH/ SIDA (SEGÚN NIVELES DE COMPLEJIDAD DEL LABORATORIO)

1) CENTROS DE TESTEO

Infraestructura	Recursos humanos	Procedimientos	Equipamiento
<ul style="list-style-type: none"> * Local adecuado para la extracción de muestras y su procesamiento * Acceso a un baño con lavatorio y agua potable * Ventilación adecuada (recambio de aire y temperatura) * Instalación eléctrica adecuada * Iluminación adecuada * Mobiliario o espacio adecuado para el almacenamiento de insumos * Mobiliario adecuado para áreas técnicas y administrativas * Prevención y mitigación de incendios 	<ul style="list-style-type: none"> * Personal capacitado y certificado en consejería * Personal capacitado y certificado en realización de pruebas rápidas de diagnóstico del VIH 	<ul style="list-style-type: none"> * Diagnóstico mediante pruebas rápidas 	<ul style="list-style-type: none"> * Refrigeradora de 0 a 4°C para uso exclusivo del laboratorio * Termómetros calibrados. * Micropipetas * Propipeta para pipetas serológicas * Timer (temporizador con alarma) * Estabilizador de tensión eléctrica

2) LABORATORIOS DE NIVEL PRIMARIO (los estándares del nivel anterior y los que figuran a continuación)

Infraestructura	Recursos humanos	Procedimientos	Equipamiento
<ul style="list-style-type: none"> * Local/es adecuado/s para tareas de laboratorio * Área de sala de espera * Área de recepción y administrativa * Área de recolección de muestras, separada del laboratorio * Área de trabajo técnico * Baño para los pacientes * Baño para el personal 	<ul style="list-style-type: none"> * Profesional de laboratorio capacitado y certificado. * Personal asistente de laboratorio (técnico, extraccionista, laboratorista, etc.) capacitado y certificado. * Asistente administrativo * Auxiliar de limpieza 	<ul style="list-style-type: none"> * Diagnóstico por técnicas de tamizaje. * Microscopía. Baciloscopia (Zhiel- Nielsen) * Coloración de gram directas * RPR * VDRL 	<ul style="list-style-type: none"> * Microscopio binocular con objetivo de inmersión * Agitador por rotación de velocidad regulable * Mechero de Bunsen * Centrífuga clínica * Agitador tipo vortex * Agitador por balanceo, regulable * Propipeta para pipetas serológicas * Baño María * Autoclave para material usado

Insumos	Bioseguridad Mantenimiento	Calidad	Vigilancia	Investigación
<ul style="list-style-type: none"> * Reactivos para diagnósticos por pruebas rápidas * Jeringas con agujas descartables o sistema de extracción de sangre por vacío o lancetas * Guantes descartables * Alcohol * Material de limpieza y descontaminación * Tubos para toma de muestra * Apósitos protectores impregnados * Torniquete para toma de muestras * Puntas de micropipeta nuevas * Contenedores (guardianes de seguridad) compatibles con lineamientos OMS/OPS * Bolsas para residuos patógenos * Bolsas para residuos domiciliarios * Elementos de oficina * Gradillas * Rotuladores * Hielera 	<ul style="list-style-type: none"> * Manual de bioseguridad actualizado y vigente * Contenedores de cortopunzantes * Bolsas de bioseguridad * Gabachas o batas o mandiles o guardapolvos * Gafas de seguridad * Separación de residuos * Programa de mantenimiento preventivo y correctivo * Disponibilidad de recursos para mantenimiento preventivo y correctivo 	<ul style="list-style-type: none"> * Manual de procedimientos operativos estándar * Cumplimiento por parte del personal del perfil para el/los cargos conforme a una definición oficial de estructura, misiones y funciones * Participación en programas de capacitación y educación continua * Mantenimiento de un control de existencia y viabilidad de insumos * Gestión y resolución de las no conformidades institucionales * Participación en evaluación externa de calidad * Registro de datos, controles y medidas correctivas 	<ul style="list-style-type: none"> * Aplicar el flujograma de notificación y derivación para confirmación y referencia 	

Insumos	Bioseguridad Mantenimiento	Calidad	Vigilancia	Investigación
<ul style="list-style-type: none"> * Reactivos para diagnósticos por técnicas de tamizaje * Cubreobjetos y portaobjetos * Aceite de inmersión * Tinciones frescas * Frascos adecuados para esputos * Pipetas serológicas * Tubos de centrifuga herméticos * Jarras o vasos de Koplín * Material de vidrio básico * Disponibilidad de Agua destilada 	<ul style="list-style-type: none"> * Protección respiratoria para manipulación de esputos y aerosoles (42CFR84 o equivalente) 			

ESTANDARES DE LABORATORIO NECESARIOS PARA LA ATENCIÓN DEL VIH/SIDA (CONTINUACIÓN)

3) LABORATORIOS DE NIVEL INTERMEDIO (los estándares de los niveles anteriores y los que figuran a continuación)

Infraestructura	Recursos humanos	Procedimientos	Equipamiento
<ul style="list-style-type: none"> * Área de cuarto de lectura de inmunofluorescencias * Área de inmunoserología * Área de microbiología * Área de lavado y preparación de material * Área de oficina * Vestuario * Depósito 	<ul style="list-style-type: none"> * Profesional de laboratorio especializado en serología. * Profesional de laboratorio especializado en microbiología. * Auxiliar capacitado en esterilización. * Personal especializado en mantenimiento de equipamiento biomédico e infraestructura * Personal capacitado responsable de gestión de calidad y bioseguridad. 	<ul style="list-style-type: none"> * Test de serología por Elisa * Inmunofluorescencia * Western Blot o LIA o RIBA. * Aislamiento e identificación primaria de microorganismos oportunistas * Cuento manual de CD4 (y disponibilidad de hemograma). * Disponibilidad para realizar Hemograma completo y pruebas químicas incluyendo perfil lipídico, función renal, hepática y pancreática para el seguimiento de los posibles efectos tóxicos de la terapia ARV 	<ul style="list-style-type: none"> * Micropipeta multicanal * Lector de ELISA * Lavador de ELISA * Congelador a -20°C de uso exclusivo para el laboratorio * Incubadora para microplacas de ELISA * Autoclave * Cabina de seguridad biológica, clase II * Horno de esterilización/Pupinel * pHmetro * Balanza analítica (0,02 g) * Balanza granataria (0,1 g) * Quemador de ansas * Agitador magnético Termostatzado * Jarra de CO2 * Incubadora a 30°C * Incubadora a 37°C * Microcentrífuga * Microscopio de fluorescencia o con accesorio de epifluorescencia * Espectrofotómetro

Insumos	Bioseguridad Mantenimiento	Calidad	Vigilancia	Investigación
<ul style="list-style-type: none"> * Reactivos para diagnósticos por técnicas confirmatorias * Material de vidrio volumétrico * Tubos de microcentrifuga * Microtubos con tapa a rosca * Cajas para microtubos * Cubetas para multicanal * Portaobjetos para inmunofluorescencia * Estándares frescos para calibración de pH * Testigos fisicoquímicos y/o biológicos para control de autoclave * Material para pesadas * Medios de cultivo * Sales para preparación de soluciones tampón * Placas de peltri * Barras magnéticas * Ansas descartables * Medio generador de anaerobiosis * Hisopos * Reactivos para pruebas bioquímicas. * Reactivos para pruebas de seguimiento (CD4) 	<ul style="list-style-type: none"> * Lavador de ojos y ducha de emergencia * Filtro HEPA en el lavador de ELISA * Certificación o verificación anual de la cabina de bioseguridad 	<ul style="list-style-type: none"> * Aplicación de la política de calidad * Implementación del sistema de gestión de calidad * Replicar los programas de capacitación y educación continua para los niveles primario y APV * Disponibilidad de recursos para la capacitación y educación continua de los niveles primario y APV * Monitoreo de las no conformidades en los niveles primario y APV 	<ul style="list-style-type: none"> * Consolidación de información del nivel local * Aplicar el flujograma de notificación y derivación para referencia 	<ul style="list-style-type: none"> * Participación en estudios multicéntricos * Promoción en la difusión de la información generada.

ESTANDARES DE LABORATORIO NECESARIOS PARA LA ATENCIÓN DEL VIH/SIDA (CONTINUACIÓN)

4) LABORATORIO DE NIVEL DE REFERENCIA (los estándares de los niveles anteriores y los que figuran a continuación)

Infraestructura	Recursos humanos	Procedimientos	Equipamiento
<ul style="list-style-type: none"> * Circuito adecuado para diagnóstico molecular (separación de áreas) * Área de preparación de cultivo de células o tejidos, independiente del aislamiento * Área de aislamiento viral * Área adicional con nivel de contención biológica de nivel 3 * Área de Bacteriología * Área de Micología * Área de Parasitología 	<ul style="list-style-type: none"> * Profesional de laboratorio especializado en virología. * Profesional de laboratorio especializado en bacteriología. * Profesional de laboratorio especializado en micobacteriología * Profesional de laboratorio especializado en micología * Profesional de laboratorio especializado en parasitología * Profesional de laboratorio especializado en biología molecular * Profesional especializado en mantenimiento de equipamiento biomédico * Profesional especializado en mantenimiento de infraestructura * Personal capacitado responsable de la bioseguridad * Personal capacitado responsable de gestión de calidad 	<ul style="list-style-type: none"> * Herramientas moleculares para diagnóstico del VIH, ITS y otras infecciones oportunistas y/o coinfecciones * Carga viral * Conteo de CD4 por citometría de flujo * Determinación de resistencia a antirretrovirales por genotipificación * Aislamiento viral, tipificación y caracterización * Determinación de multidroga, resistencia de otros microorganismos * Preparación de paneles de control * Coordinación de programas de evaluación externa del desempeño * Tipificación de microorganismos oportunistas * Cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad en bacteriología * Cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad en micobacteriología * Cultivo e identificación en micología 	<ul style="list-style-type: none"> * Instrumental para Carga Viral * Citómetro de flujo * Instrumental para genotipificación de resistencia a los ARV * Microcentrifuga refrigerada apropiada * Destilador de agua * Equipo de producción de agua tipo I (18 MΩ), * Incubadora a 28°C * Incubadora a 35°C * Incubadora a 42°C * Incubadora de CO2 * Congelador a -80° C o Tanque de nitrógeno * Estereomicroscopio (Lupa binocular) * Microscopio de campo oscuro * Microscopio invertido * Jarras para anaerobios * Termociclador * Equipo de REALTIME PCR (sistema abierto). * Equipo de electroforesis para geles de agarosa con fuente * Equipo de electroforesis vertical con fuente * Equipo de electroforesis de campo pulsado * Transiluminador * Polaroid o cámara digital para transiluminador * Baño seco * Granizadora de hielo * Liofilizador * Coagulador de picos de flauta * Micropipetas (juegos múltiples) * Espectrofotómetro UV/Visible

Insumos	Bioseguridad Mantenimiento	Calidad	Vigilancia	Investigación
<ul style="list-style-type: none"> * Tubos para criopreservación * Filtros para los sistemas purificadores de agua * Puntas para micropipetas con filtro contra aerosoles * Pipetas serológicas descartables * Insumos de uso para el citómetro de flujo * Cubetas para espectrofotometría * Material plástico para cultivo de tejidos y aislamiento viral * Guantes libres de talco * Batas descartables * Material plástico para técnicas moleculares * Agua desionizada (18 MΩ) * Agarosa para electroforesis * Reactivos para geles de poliacrilamida * Marcadores de peso molecular * Reactivos para amplificación de ADN/ARN vigentes * Reactivos para cultivo de tejidos y aislamiento viral * Reactivos de calibración para el espectrofotómetro * Insumos para registro fotográfico * Tanques de CO₂ * Contenedores para liofilización * Medios de cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad en bacteriología * Medios de cultivo, identificación y pruebas de susceptibilidad en micobacteriología * Medios de cultivo e identificación para micología * Materia prima y materiales para generar paneles de control * Cintas de diálisis para la conversión de plasma a suero * Gel Packs con gel preservador de temperatura 	<ul style="list-style-type: none"> * Lentes protectores UV * Elaboración e implementación de un manual de buenas prácticas de bioseguridad en laboratorios de contención biológica, niveles 2 y 3 * Diseño e implementación de un programa de bioseguridad institucional y para la red * Elaboración y divulgación de manuales de bioseguridad para la red 	<ul style="list-style-type: none"> * Definición de una política de calidad institucional y para la red * Diseño e implementación de un sistema de gestión de calidad institucional y para la red * Elaboración del manual de procedimientos operativos institucional y para la red * Disponibilidad de recursos para la capacitación y educación continua inStitucional y de la red * Diseño y planificación de los programas de capacitación y educación continua institucional y para la red * Implementación de un programa de auditoría de la red de laboratorios * Implementación del programa de evaluación externa del desempeño de los laboratorios de la red * Participación en programas internacionales de evaluación externa del desempeño * Monitoreo de las no conformidades en el nivel intermedio 	<ul style="list-style-type: none"> * Sistema de información automatizado y en red * Consolidación de la información recibida del nivel intermedio * Aplicar el flujograma de notificación * Generar o participar en el diseño de estrategias y políticas de vigilancia de VIH, perfiles de resistencia, ITS, infecciones oportunistas y /o coinfecciones * Participar en el grupo multidisciplinario de intervención, para investigación epidemiológica de clusters o situaciones inusuales 	<ul style="list-style-type: none"> * Elaboración de programas conjuntos de investigación en áreas prioritarias para la salud, institucionales o interinstitucionales * Gestión para la obtención y administración de fondos para la investigación * Coordinación con el sector académico y/o privado para la ejecución de investigaciones prioritarias en salud pública * Participación en proyectos internacionales de investigación * Cumplimiento de las reglamentaciones vigentes de buenas prácticas clínicas, científicas y normas éticas de investigación

ANEXO 7. CLASIFICACIÓN EN GRADOS DE GRAVEDAD DE ALGUNAS TOXICIDADES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

(Fuente: División de sida, Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas, Estados Unidos – modificado.)

En el caso de anomalías que NO se encuentran en el cuadro de toxicidad se debe utilizar la escala que figura a continuación.

GRADO 1: Molestia transitoria o leve, sin limitación de la actividad, no se requiere intervención/terapia médica.

GRADO 1: Limitación leve a moderada de la actividad, puede necesitarse cierta asistencia, no se requiere intervención/terapia médica o esta es mínima.

GRADO 1: Marcada limitación de la actividad, comúnmente se requiere cierta asistencia, se requiere intervención/terapia médica, posible hospitalización.

GRADO 1: Extremada limitación de la actividad, se requiere asistencia significativa, se requiere intervención/terapia médica significativa, hospitalización o atención en hospital de cuidados crónicos o de larga duración.

HEMATOLOGÍA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Hemoglobina	8.0 – 9.4 g/dl ó 80 – 94 g/l ó 4.93 – 5.83 mmol/l	7.0 – 7.9 g/dl ó 70 – 79 g/l ó 4.31 – 4.92 mmol/l	6.5 – 6.9 g/dl ó 65 – 69 g/l ó 4.03 – 4.30 mmol/l	< 6.5 g/dl ó < 65 g/l ó < 4.03 mmol/l
Recuento absoluto de neutrófilos	1000 – 1500/mm ³ ó 1.0 – 1.5/G/l*	750 – 999/mm ³ ó 0.75 – 0.99/G/l*	500 – 749/mm ³ ó 0.5 – 0.749/G/l*	< 500/mm ³ ó < 0.5/G/l*
Plaquetas	75000 – 99000/mm ³ ó 75 – 99/G/l*	50000 – 74999/mm ³ ó 50 – 74.9/G/l*	20000 – 49999/mm ³ ó 20 – 49.9/G/l*	< 20000/mm ³ ó < 20/G/l*
BIOQUÍMICA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Sodio				
Hiponatremia	130 – 135 meq/l ó 130 – 135 mmol/l	123 – 129 meq/l ó 123 – 129 mmol/l	116 – 122 meq/l ó 116 – 122 mmol/l	< 116 meq/l ó < 116 mmol/l
Hipernatremia	146 – 150 meq/l ó 146 – 150 mmol/l	151 – 157 meq/l ó 151 – 157 mmol/l	158 – 165 meq/l ó 158 – 165 mmol/l	> 165 meq/l ó > 165 mmol/l
Potasio				
Hiperkalemia	5.6 – 6.0 meq/l ó 5.6 – 6.0 mmol/l	6.1 – 6.5 meq/l ó 6.1 – 6.5 mmol/l	6.6 – 7.0 meq/l ó 6.6 – 7.0 mmol/l	> 7.0 meq/l ó > 7.0 mmol/l

BIOQUÍMICA	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Transaminasas				
AST (SGOT)	1.25 – 2.5 x LSN	2.5 – 5.0 x LSN	5.0 – 10.0 x LSN	>10.0 x LSN
ALT (SGPT)	1.25 – 2.5 x LSN	2.5 – 5.0 x LSN	5.0 – 10.0 x LSN	>10.0 x LSN
GGT	1.25 – 2.5 x LSN	2.5 – 5.0 x LSN	5.0 – 10.0 x LSN	>10.0 x LSN
Fosfatasa alcalina	1.25 – 2.5 x LSN	2.5 – 5.0 x LSN	5.0 – 10.0 x LSN	>10.0 x LSN
Enzimas pancreáticas				
Amilasa	1.0 – 1.5 x LSN	1.5 – 2.0 x LSN	2.0 – 5.0 x LSN	>5.0 x LSN
Amilasa pancreática	1.0 – 1.5 x LSN	1.5 – 2.0 x LSN	2.0 – 5.0 x LSN	>5.0 x LSN
Lipasa	1.0 – 1.5 x LSN	1.5 – 2.0 x LSN	2.0 – 5.0 x LSN	>5.0 x LSN
Lactato	<2.0 x LSN sin acidosis	>2.0 x LSN sin acidosis	Aumento de lactato con pH < 7.3 sin consecuencias que amenazan la vida	Aumento de lactato con pH < 7.3 con consecuencias que amenazan la vida
GASTRO-INTESTINAL				
Náuseas	Leves o transitorias; se mantiene una razonable ingesta	Moderado malestar o menor ingesta por menos de 3 días	Malestar grave o ingesta mínima por más de 3 días	Se requiere hospitalización
Vómitos	Leves o transitorios; 2–3 episodios por día o vómitos leves que duran menos de 1 semana	Moderados o persistentes; 4–5 episodios por día o vómitos que duran más de 1 semana	Vómitos graves de todos los alimentos o fluidos en 24 horas, o hipotensión ortostática, o necesidad de tratamiento IV	Shock hipovolémico o necesidad de hospitalización para tratamiento por vía intravenosa
Diarrea	Leve o transitoria; 3–4 deposiciones blandas por día o diarrea leve que dura menos de 1 semana	Moderada o persistente; 5–7 deposiciones blandas por día o diarrea que dura más de 1 semana	Diarrea con sangre o hipotensión ortostática o más de 7 deposiciones blandas por día o necesidad de tratamiento IV	Shock hipovolémico o necesidad de hospitalización
RESPIRATORIA				
Disnea	Disnea al hacer esfuerzos	Disnea con actividad normal	Disnea al descansar	Disnea que requiere terapia de O ₂
ANÁLISIS DE ORINA				
Proteinuria				
Muestra de orina	1+	2+ a 3+	4+	Síndrome nefrótico
Orina 24 horas	200 mg a 1 g /día ó < 0.3% ó < 3 g/l	1 g a 2 g /día ó 0.3% a 1.0% ó 3 g a 10 g/l	2 g a 3.5 g de pérdida/día ó > 1.0% ó > 10 g/l	Síndrome nefrótico ó > 3.5 g de /24hs
Hematuria mayor	Microscópica solamente	Macroscópica sin coágulos	Macroscópica con muchos coágulos	Obstrucciona

CLASIFICACIÓN EN GRADOS DE GRAVEDAD DE ALGUNAS TOXICIDADES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO (CONTINUACIÓN)

VARIOS	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Fiebre (oral, más de 12 horas)	37.7 – 38.5 °C ó 100.0 – 101.5 °F	38.6 – 39.5 °C ó 101.6 – 102.9 °F	39.6 – 40.5 °C ó 103 – 105 °F	> 40.5 °C ó > 105 °F más de 12 horas continuas
Dolor de cabeza	Leve, no requiere tratamiento	Moderado o no requiere analgésicos narcóticos	Grave o responde a tratamiento inicial de narcóticos	Intratable
Reacción alérgica	Prurito sin erupción cutánea	Urticaria localizada	Urticaria generalizada, angioedema	Anafilaxia
Erupción cutánea por hipersensibilidad	Eritema, prurito	Erupción máculopapular difusa ó descamación seca	Vesiculación o descamación húmeda o ulceración	Cualquiera de los siguientes: membrana mucosa, sospecha de Stevens-Johnson (TEN), eritema multiforme, dermatitis exfoliativa
Fatiga	La actividad normal se reduce un 25%	La actividad normal se reduce 25–50%	La actividad normal se reduce más de 50%; el paciente no puede trabajar	El paciente no puede cuidarse a sí mismo

ANEXO 8. CUADRO DEL MANEJO DE LA TOXICIDAD SEGÚN LOS SÍNTOMAS

Efecto adverso	Principales ARV	Recomendaciones
Pancreatitis aguda	d4T y ddl	Discontinuar la terapia ARV. Proporcionar tratamiento de apoyo y realizar vigilancia de laboratorio. Reiniciar la terapia con un INTI que presente bajo riesgo de toxicidad pancreática. AZT, ABC, TDF y 3TC tienen menos probabilidades de causar este tipo de toxicidad.
Diarrea	ddl (formulación tamponada), NVP, LPV/r y SQV/r	Generalmente autolimitada, sin necesidad de discontinuar la terapia. Ofrecer tratamiento sintomático.
Erupciones por los medicamentos (leves a graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica)	NVP, EFV (raramente)	En casos muy leves administrar antihistamínicos y observar estrictamente; puede resolver sin necesidad de cambiar la terapia. Si se trata de una erupción leve/moderada, no progresiva y sin compromiso de mucosas o signos sistémicos considerar la sustitución del INNTI (de NVP a EFV). En casos moderados y graves discontinuar la terapia y proporcionar tratamiento de apoyo. Cuando resuelve el cuadro reiniciar la terapia con tres INTI o dos INTI + IP.
Dislipemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia	IP	Considerar el reemplazo del IP por medicamentos con menos riesgo de toxicidad metabólica (ATV). Tener en cuenta una dieta adecuada, ejercicios físicos y medicamentos para la dislipemia.
Intolerancia gastrointestinal, con cambios de gusto, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.	Todos los ARV (menos frecuente con d4T, 3TC, FTC y ABC)	Generalmente autolimitada, sin necesidad de discontinuar la terapia. Ofrecer tratamiento sintomático.
Toxicidades hematológicas (particularmente anemia y leucopenia)	AZT	Si es grave (Hb < 6.5 g% y/o neutrófilos < 500 células/mm ³) reemplazar con un ARV con mínima o ninguna toxicidad sobre la médula ósea (d4T, ABC o TDF) y considerar una transfusión de sangre.
Hepatitis	Todos los ARV (particularmente con NVP e IP reforzados con ritonavir)	Se han descrito elevaciones importantes de ALT con NVP asociadas con características clínicas; sin embargo, pueden observarse cambios de diversa intensidad con todos los antirretrovirales producidos por distintos mecanismos. Si ALT es > 5 LSN discontinuar la terapia y vigilar. Una vez resuelto el problema reemplazar el medicamento más probablemente relacionado con la condición.
Hiperbilirrubinemia (indirecta)	ATV	Generalmente asintomática, aunque puede causar ictericia escleral (sin elevaciones de ALT). No suele requerir el cambio de tratamiento.
Reacción por hipersensibilidad con síntomas respiratorios, fiebre y sin compromiso de mucosas.	ABC	Discontinuar el ABC y no reiniciarlo. Tratamiento sintomático. La reexposición puede conducir a una reacción grave, potencialmente peligrosa para la vida.
Acidosis láctica	Todos los INTI (particularmente d4T y ddl)	Discontinuar la terapia ARV y administrar tratamiento de apoyo. Después de haberse resuelto clínicamente el problema reiniciar la terapia reemplazando el INTI ofensivo. Es menos probable que el uso de ABC, TDF y 3TC ocasionen este tipo de toxicidad.
Lipoatrofia y lipodistrofia	Todos los INTI (particularmente d4T)	Reemplazo temprano del medicamento sospechoso (d4T por TDF o ABC). Considerar tratamiento estético y ejercicios físicos.
Cambios neuropsiquiátricos (dificultad para dormir, depresión; cambios de comportamiento, concentración y personalidad)	EFV	Generalmente autolimitados, sin necesidad de discontinuar la terapia. Tratamiento sintomático si se requiere. Si hay una perturbación psiquiátrica previa existe mayor riesgo de una reacción más grave. Los efectos pueden agravarse con el alcohol y otras drogas psicoactivas.
Toxicidad renal (nefrolitiasis)	IDV	Si el paciente está tomando IDV entonces interrumpirlo y ofrecer hidratación, vigilancia de laboratorio y tratamiento sintomático (tasa de recurrencia del 50%). Considerar reemplazar IDV con otro IP.
Toxicidad renal (disfunción tubular renal)	TDF	Discontinuar TDF y proveer tratamiento de apoyo. Después de haberse resuelto clínicamente el problema reiniciar la terapia ARV reemplazando el medicamento.
Neuropatía periférica	d4T y ddl	Considerar el reemplazo por un INTI con mínima o ninguna toxicidad (AZT, TDF o ABC). Tener en cuenta tratamiento sintomático.

ANEXO 9. CLASIFICACIÓN DE LA MADUREZ SEXUAL (ESTADÍOS DE TANNER)

Etapa	Mujeres			
	Edad (años)	Crecimiento mamario	Crecimiento del vello púbico	Otros cambios
I	0 – 15	Preadolescente	Ninguno	Preadolescente
II	8 – 15	Botón mamario (telarquia); hiperplasia areolar con pequeña cantidad de tejido del pecho	Vello largo y aterciopelado cerca de los labios que frecuentemente aparece simultáneamente con el botón mamario o varias semanas o meses después	Después de la etapa II se produce frecuentemente un pico en la velocidad del crecimiento
III	10 – 15	Nuevo agrandamiento del tejido de los pechos y areóla sin separación de sus contornos	Incremento en la cantidad y la pigmentación del vello	En el 2% de las mujeres la menstruación aparece al final de la etapa II
IV	10 – 17	Separación de los contornos, areóla y pezón forman una elevación secundaria encima del tejido mamario	Vello similar al de las mujeres adultas, pero no así su distribución	En la mayoría de las mujeres la menstruación aparece en la etapa IV, 1 – 3 años después de la pubertad
V	12.5 – 18	Pecho grande con un único contorno	Distribución como en las mujeres adultas	En el 10% de las mujeres la menstruación aparece en la etapa V

Hombres

Edad (años)	Crecimiento de los testículos	Crecimiento del pene	Crecimiento del vello púbico	Otros cambios
0 – 15	Preadolescente ($\leq 2.5 \text{ cm}^3$)	Preadolescente	Ninguno	Preadolescente
10 – 15	Agrandamiento de los testículos, pigmentación del saco escrotal	Agrandamiento mínimo o nulo	Vello largo y aterciopelado que frecuentemente aparece varios meses después del agrandamiento de los testículos, se observan patrones variables con la pubertad	No aplica
10.5 – 16.5	Nuevo agrandamiento	Significativo agrandamiento, especialmente en el diámetro	Incremento de la cantidad, rizado	No aplica
Variable: 12 – 17	Nuevo agrandamiento	Nuevo agrandamiento, especialmente en el diámetro	Vello del tipo de los hombres adultos, pero no así su distribución	Se desarrolla vello axilar y algún vello facial
13 – 18	Tamaño de los hombres adultos	Tamaño de los hombres adultos	Distribución como en los hombres adultos (zona medial de muslo, línea alba)	El vello corporal continúa creciendo y los músculos siguen aumentando de tamaño durante varios meses o años; el 20% de los hombres alcanza la máxima velocidad de crecimiento durante este período

ANEXO 10. COMBINACIONES DE DOSIS FIJA ACTUALMENTE DISPONIBLES (COFORMULACIONES Y BLÍSTERES COMBINADOS) DE ANTIRRETROVIRALES QUE SE UTILIZAN EN RÉGIMENES DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEA

Combinaciones de dosis fija de tres medicamentos	AZT + 3TC + ABC (coformulación ^a y blíster combinado ^b) AZT + 3TC + NVP (coformulación y blíster combinado) AZT + 3TC + EFV (blíster combinado) d4T + 3TC + NVP (coformulación) TDF + FTC + EFV (coformulación)
Combinaciones de dosis fija de dos medicamentos	ABC + 3TC (coformulación) AZT + 3TC (coformulación) d4T + 3TC (coformulación) LPV/r (coformulación) TDF + FTC (coformulación)

^a En una coformulación hay dos o más productos farmacológicos activos en la misma cápsula, tableta o solución.

^b Un blíster es un envase plástico o de aluminio que contiene dos o más cápsulas o tabletas.

ANEXO 11. RECOMENDACIONES SOBRE EL USO DE LA PROFILAXIS PRIMARIA CON COTRIMOXAZOL ENTRE LOS ADULTOS Y ADOLESCENTES

Diversos ensayos clínicos aleatorizados, estudios con controles históricos y de cohorte han demostrado la eficacia de la profilaxis con cotrimoxazol para reducir la mortalidad y la morbilidad. La mayoría de estos estudios apoyan la evidencia de iniciar la profilaxis cuando el recuento de células CD4 es < 200 cél/mm³ o cuando el paciente presenta un estadio clínico de la OMS 3 o 4.

Indicaciones de la profilaxis primaria con cotrimoxazol

- Todas las personas sintomáticas con enfermedad avanzada o grave por el VIH (estadios clínicos de la OMS 3 o 4), independientemente de la cifra de CD4. [A-I]
- Cuando se dispone de recuentos de CD4 se recomienda iniciar la profilaxis con cotrimoxazol en todos los pacientes con una cifra inferior a 200 cél/mm³. [A-I].

Dosis

- Un comprimido “fuerte” o dos comprimidos “simples” una vez al día (960 mg por día = 800 mg de sulfametoxazol + 160 mg de trimetoprima). [A-I].
- Un comprimido “fuerte” o dos comprimidos “simples” tres veces a la semana. [A-I].

Suspensión de la profilaxis

- Toxicidad grave que pone en riesgo la vida
- Recuperación inmune La profilaxis se puede retirar en aquellos pacientes que recibieron TARV durante más de 6 meses y cifras de CD4 superiores a 200 cél/mm³ durante más de 3 meses (AI).

Contraindicaciones

Adultos y adolescentes con antecedentes de reacción adversa grave (grado 4) al cotrimoxazol u otras sulfonamidas. En estas situaciones puede utilizarse dapsona 100 mg/día.

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente son las reacciones cutáneas, que cuando son de grado leve suelen resolver espontáneamente. Los efectos adversos graves asociados con cotrimoxazol son

raros e incluyen erupción cutánea, toxicidad de médula ósea y hepatotoxicidad. El siguiente cuadro muestra las recomendaciones para los diferentes grados de toxicidad cutánea.

Toxicidad	Descripción clínica	Recomendación
Grado 1	Eritema	Continuar con la profilaxis con un monitoreo estricto. Indicar tratamiento sintomático con antihistamínicos si se requiere.
Grado 2	Erupciones cutáneas difusas, lesiones maculopapulares, descamación seca	Continuar con la profilaxis con un monitoreo estricto. Indicar tratamiento sintomático con antihistamínicos si se requiere.
Grado 3	Vesiculación, ulceración de mucosas	Discontinuar el cotrimoxazol hasta que el efecto adverso haya resuelto completamente (generalmente dos semanas). Posteriormente considerar la reintroducción o la desensibilización
Grado 4	Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson o eritema multiforme	Discontinuar el cotrimoxazol en forma permanente. Considerar dapsona.

Protocolo de desensibilización

Se recomienda en las reacciones leves-moderadas (grado 2-3) después de dos semanas del episodio. [A-IV].

No debe intentarse en los individuos con una historia de grado 4, reacción a cotrimoxazol anteriores u otras sulfonamidas [B-IV].

Se recomienda administrar un régimen antihistamínico un día antes de comenzar el protocolo de desensibilización y continuarlo hasta alcanzar las dosis altas de cotrimoxazol. Comenzar el primer día con el paso 1 y aumentar un paso por día. Si el paciente presenta una reacción grave se debe suspender el protocolo y no reiniciarlo. Si aparece alguna reacción menor se debe repetir el mismo paso un día más. Si la reacción cede se puede avanzar al próximo paso, pero si la reacción empeora se debe terminar el procedimiento.

Paso	Dosis
Día 1	80 mg de sulfametoxazol + 16 mg de trimetoprima (2 ml de suspensión oral)
Día 2	160 mg de sulfametoxazol + 32 mg de trimetoprima (4 ml de suspensión oral)
Día 3	240 mg de sulfametoxazol + 48 mg de trimetoprima (6 ml de suspensión oral)
Día 4	320 mg de sulfametoxazol + 64 mg de trimetoprima (8 ml de suspensión oral)
Día 5	Un comprimido simple de sulfametoxazol/trimetoprima (400mg/80 mg)
Día 6 en adelante	Un comprimido fuerte de sulfametoxazol/trimetoprima (800mg/160mg)

La suspensión oral cotrimoxazol contiene 40 mg de trimetoprima + 200 mg de sulfametoxazol cada 5 ml.

Material adicional:

Organización Mundial de la Salud.

- Guidelines on cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctx/en/index.html>

Grupo de Estudio del Sida España

- Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH. http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_Preencion%20infecciones%20oportunistas.pdf
- Tratamiento de las infecciones oportunistas. http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/DcyRc_Tratamiento%20de%20las%20infecciones%20oportunistas.pdf

USPHS/IDSA

- 2002 USPHS/IDSA Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections.
- <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/OIpreventionGL.pdf>
- Treating Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and Infected Children - December 3, 2004.
- http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/TreatmentofOI_Children.pdf

REFERENCIAS

1. UNAIDS/WHO/UNICEF, Progress Report: Towards Universal Access, Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. April 2007.
2. Ivers L KD, Doucette K. Efficacy of antiretroviral therapy programs in resource-poor settings: a meta-analysis of the published literature. *Clin Infect Dis* 2005; 41:217-24.
3. Beck EJ, Vitoria M, Mandalia S, Crowley S, Gilks CF, Souteyrand Y. National adult antiretroviral therapy guidelines in resource-limited countries: concordance with 2003 WHO guidelines? *Aids* 2006; 20(11):1497-502.
4. Van Praag E, Tarantola D. Operational Approaches to the Evaluation of Major Program Components in Care Programs for People Living with HIV/AIDS. WHO, Geneva. 1999.
5. Anónimo. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2006. [cited May 2006]; Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>
6. Anónimo. The British HIV Association. Treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). [cited May 2006]; Available from: <http://www.bhiva.org/cms1191541.asp>
7. Mocroft A, Ruiz L, Reiss P, Ledergerber B, Katlama C, Lazzarin A, et al. Virological rebound after suppression on highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003; 17(12):1741-51.
8. Balakrishnan P, Solomon S, Kumarasamy N, Mayer KH. Low-cost monitoring of HIV infected individuals on highly active antiretroviral therapy (HAART) in developing countries. *Indian J Med Res* 2005; 121(4):345-55.
9. Fiscus SA, Cheng B, Crowe SM, Demeter L, Jennings C, Miller V, et al. HIV-1 viral load assays for resource-limited settings. *PLoS Med* 2006; 3(10):e417.
10. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360(9327):119-29.
11. García F, De Lazzari E, Plana M, et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *JAIDS* 2004; 36(2):702-13.
12. Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al. Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 1997; 337(11):734-9.
13. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N Engl J Med* 1997; 337(11):725-33.
14. Teerawattananon Y, Hanshaoworakul W, Russell S, Tangcharoensathien V, Jiamton S. Targeting antiretroviral therapy: lessons from a longitudinal study of morbidity and treatment in relation to CD4 count in Thailand. *Asia Pac J Public Health* 2006; 18(1):39-48.
15. Wood E, Hogg RS, Harrigan PR, Montaner JSG. When to initiate antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults: a review for clinicians and patients. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:407-14.
16. WHO. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: Treatment guidelines for a public health approach; 2003 edition. Geneva: World Health Organization; 2004.
17. Calmy A, Pinogesb L, et al, on behalf of Médecins sans Frontières. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006; 20:1163-9.
18. MS. S. Emtricitabine, a new antiretroviral agent with activity against HIV and hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1):126-31.
19. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(4):743-6.
20. Jones R, Stebbing J, Nelson M, Moyle G, Bower M, Mandalia S, et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(4):1489-95.
21. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *Aids* 2007; 21(9):1119-1127.

22. Shibuyama S, Gevorkyan A, Yoo U, Tim S, Dzhangiryan K, Scott JD. Understanding and avoiding antiretroviral adverse events. *Curr Pharm Des* 2006; 12(9):1075-90.
23. Hill A, Ruxrungtham K, Hanvanich M, Katlama C, Wolf E, Soriano V, et al. Systematic review of clinical trials evaluating low doses of stavudine as part of antiretroviral treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8(5):679-88.
24. Ananworanich J, Moor Z, Siangphoe U, Chan J, Cardiello P, Duncombe C, et al. Incidence and risk factors for rash in Thai patients randomized to regimens with nevirapine, efavirenz or both drugs. *Aids* 2005; 19(2):185-92.
25. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, 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):1253-63.
26. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA, 3rd, et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2004; 350(18):1850-61.
27. DART. Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1-infected adults in Africa. *Aids* 2006; 20(10):1391-9.
28. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, Young B, Berger DS, Lim ML, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis* 2005; 192(11):1921-30.
29. Ssali F, Stohr W, Munderi P, Reid A, Walker AS, Gibb DM, et al. Prevalence, incidence and predictors of severe anaemia with zidovudine-containing regimens in African adults with HIV infection within the DART trial. *Antivir Ther* 2006; 11(6):741-9.
30. Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Cote d'Ivoire. *Antivir Ther* 2005; 10(5):615-24.
31. Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *Aids* 2006; 20(8):1163-9.
32. Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S, Manosuthi W, Kiatatchasai W, Vibhagool A. Initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS with CD4 < 50 cells/mm³ in a resource-limited setting: efficacy and tolerability. *Int J STD AIDS* 2005; 16(3):243-6.
33. Zhou J, Kumarasamy N. Predicting short-term disease progression among HIV-infected patients in Asia and the Pacific region: preliminary results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *HIV Med* 2005; 6(3):216-23.
34. Costello C, Nelson KE, Jamieson DJ, Spacek L, Sennun S, Tovananabutra S, et al. Predictors of low CD4 count in resource-limited settings: based on an antiretroviral-naive heterosexual Thai population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(2):242-8.
35. Robertson J, Meier M, Wall J, Ying J, Fichtenbaum CJ. Immune reconstitution syndrome in HIV: validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42(11):1639-46.
36. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000; 1(2):107-15.
37. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004; 59(8):704-7.
38. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC, Jr, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2005; 19(4):399-406.
39. Breton G, Duval X, Estellat C, Paoletti X, Bonnet D, Mvondo Mvondo D, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39(11):1709-12.
40. Shelburne SA, 3rd, Hamill RJ, Rodriguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence of a unique syndrome during highly active antiretroviral therapy. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81(3):213-27.
41. Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19(1):20-5.
42. Huttner HB, Kollmar R, Hug A, Meisel F, Kress B, Schwab S. Fatal tuberculous meningitis caused by immune restoration disease. *J Neurol* 2004; 251(12):1522-3.
43. Vendrely A, Bienvenu B, Gasnault J, Thiebault JB, Salmon D, Gray F. Fulminant inflammatory leukoencephalopathy associated with HAART-induced immune restoration in AIDS-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 2005; 109(4):449-55.

44. Bagchi S, Kempf MC, Westfall AO, Maherya A, Willig J, Saag MS. Can routine clinical markers be used longitudinally to monitor antiretroviral therapy success in resource-limited settings? *Clin Infect Dis* 2007; 44(1):135-8.
45. Ledergerber B, Lundgren JD, Walker AS, Sabin C, Justice A, Reiss P, et al. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1-infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *Lancet* 2004; 364(9428):51-62.
46. Tomasoni LR, Patroni A, Torti C, Parainfo G, Gargiulo F, Quiros-Roldan E, et al. Predictors of long-term immunological outcome in rebounding patients on protease inhibitor-based HAART after initial successful virologic suppression: implications for timing to switch. *HIV Clin Trials* 2003; 4(5):311-23.
47. Kousignian I, Abgrall S, Duval X, Descamps D, Matheron S, Costagliola D. Modeling the time course of CD4 T-lymphocyte counts according to the level of virologic rebound in HIV-1-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(1):50-7.
48. Murri R, Lepri AC, Cicconi P, Poggio A, Arlotti M, Tositti G, et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy: evidence from the Italian cohort of antiretroviral-naïve patients study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(1):23-30.
49. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126(12):946-54.
50. Gadelha AJ, Accacio N, Costa RL, Galhardo MC, Cotrim MR, de Souza RV, et al. Morbidity and survival in advanced AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44(4):179-86.
51. Calmy A, Ford N, Hirschel B, Reynolds SJ, Lynen L, Goemaere E, et al. HIV viral load monitoring in resource-limited regions: optional or necessary? *Clin Infect Dis* 2007; 44(1):128-34.
52. Buchacz K, Patel P, Taylor M, Kerndt PR, Byers RH, Holmberg SD, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *Aids* 2004; 18(15):2075-9.
53. Lee PK, Kieffer TL, Siliciano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(5):803-5.
54. Eholie SP, Tanon A, Polneau S, Ouiminga M, Djadji A, Kangah-Kof Filig C, et al. Field Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-infected Adults in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007.
55. Gunthard HF, Wong JK, Spina CA, Ignacio C, Kwok S, Christopherson 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):522-31.
56. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25(1):32-53.
57. Sociedad Argentina de Infectología. Primer consenso argentino de terapia antirretroviral 2006 [cited; Available from: <http://www.sadi.org.ar/images/CONSENSOTAARV2006.pdf>
58. Programa Nacional de ITS/VIH/SIDA. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. El Salvador. Protocolos de Atención para personas viviendo con VIH/SIDA 2005.
59. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. 2004 [cited; Available from: <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BAD29AAD6-7B65-494A-8AB5-7ACA031ADE02%7D/consensoadulto2004.pdf>
60. Perez-Avila J, Perez-Correa D, Gonzalez-Nuñez I, Diaz-Jidy M. Pautas cubanas de tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/SIDA. 2004 [cited; Available from: <http://gsdl.bvs.sld.cu/collect/sida/index/assoc/HASH01f1.dir/doc.pdf>
61. Soto-Ramirez LE, Perez-Saleme L, Hernandez-Tepichin G, Sierra-Madero J, Leon-Juarez EA, Romo-Garcia J, et al. Guía para el tratamiento antirretroviral de las personas adultas que viven con VIH/SIDA. *Rev Invest Clin* 2004; 56(2):253-71.
62. Raboud JM, Rae S, Woods R, Harris M, Montaner JS. Consecutive rebounds in plasma viral load are associated with virological failure at 52 weeks among HIV-infected patients. *Aids* 2002; 16(12):1627-32.
63. Sungkanuparph S, Groger RK, Overton ET, Fraser VJ, Powderly WG. Persistent low-level viraemia and virological failure in HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2006; 7(7):437-41.
64. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chumpathat N, Chantratita W. Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. *Clin Infect Dis* 2007; 44(3):447-52.
65. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002;346(26):2039-46.

66. Molina JM, Marcelin AG, Pavie J, Heripret L, De Boever CM, Troccaz M, et al. Didanosine in HIV-1-infected patients experiencing failure of antiretroviral therapy: a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis* 2005; 191(6):840-7.
67. Schooley RT, Ruane P, Myers RA, Beall G, Lampiris H, Berger D, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *Aids* 2002; 16(9):1257-63.
68. Cote HC, Magil AB, Harris M, Scarth BJ, Gadawski I, Wang N, et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2006; 11(1):79-86.
69. Martinez E, Milinkovic A, de Lazzari E, Ravasi G, Blanco JL, Larrousse M, et al. Pancreatic toxic effects associated with co-administration of didanosine and tenofovir in HIV-infected adults. *Lancet* 2004; 364(9428):65-7.
70. Barrios A, Rendon A, Negredo E, Barreiro P, Garcia-Benayas T, Labarga P, et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *Aids* 2005; 19(6):569-75.
71. Leon A, Mallolas J, Martinez E, De Lazzari E, Pumarola T, Larrousse M, et al. High rate of virological failure in maintenance antiretroviral therapy with didanosine and tenofovir. *Aids* 2005; 19(15):1695-7.
72. Leon A, Martinez E, Mallolas J, Laguno M, Blanco JL, Pumarola T, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *Aids* 2005; 19(2):213-5.
73. Pruvost A, Negredo E, Benech H, Theodoro F, Puig J, Grau E, et al. Measurement of intracellular didanosine and tenofovir phosphorylated metabolites and possible interaction of the two drugs in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(5):1907-14.
74. Karrer U, Ledergerber B, Furrer H, Elzi L, Battegay M, Cavassini M, et al. Dose-dependent influence of didanosine on immune recovery in HIV-infected patients treated with tenofovir. *Aids* 2005; 19(17):1987-94.
75. Castagna A, Danise A, Menzo S, Galli L, Gianotti N, Carini E, et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *Aids* 2006; 20(6):795-803.
76. Turner D, Brenner BG, Routy JP, Petrella M, Wainberg MA. Rationale for maintenance of the M184v resistance mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase in treatment experienced patients. *New Microbiol* 2004; 27(2 Suppl 1):31-9.
77. Negredo E, Molto J, Burger D, Cote H, Miro O, Ribalta J, et al. Lopinavir/ritonavir plus nevirapine as a nucleoside-sparing approach in antiretroviral-experienced patients (NEKA study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(1):47-52.
78. Boyd MA, Siangphoe U, Ruxrungtham K, Duncombe CJ, Stek M, Lange JM, et al. Indinavir/ritonavir 800/100 mg bid and efavirenz 600 mg qd in patients failing treatment with combination nucleoside reverse transcriptase inhibitors: 96-week outcomes of HIV-NAT 009. *HIV Med* 2005; 6(6):410-20.
79. Kumarasamy N, Vallabhaneni S, Cecelia AJ, Yepthomi T, Balakrishnan P, Saghayam S, et al. Reasons for modification of generic highly active antiretroviral therapeutic regimens among patients in southern India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(1):53-8.
80. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, Thiebaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *Aids* 2003; 17(8):1179-93.
81. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2006; 7(6):404-10.
82. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased Acute Myocardial Infarction Rates and Cardiovascular Risk Factors Among Patients with HIV Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007.
83. Ivers LC, Mukherjee JS. Point of care testing for antiretroviral therapy-related lactic acidosis in resource-poor settings. *Aids* 2006; 20(5):779-80.
84. John M, Nolan D, Mallal S. Antiretroviral therapy and the lipodystrophy syndrome. *Antivir Ther* 2001; 6(1):9-20.
85. Palella FJ, Jr., Cole SR, Chmiel JS, Riddler SA, Visscher B, Dobs A, et al. Anthropometrics and examiner-reported body habitus abnormalities in the multicenter AIDS cohort study. *Clin Infect Dis* 2004; 38(6):903-7.
86. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Leturque N, Harel M, Aboulker JP, et al. Increased risk of lipodystrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *Aids* 2002; 16(18):2447-54.
87. Mallon PW, Miller J, Cooper DA, Carr A. Prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *Aids* 2003; 17(7):971-9.

88. Nolan D, Hammond E, James I, McKinnon E, Mallal S. Contribution of nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor therapy to lipotrophy from the population to the cellular level. *Antivir Ther* 2003; 8(6):617-26.
89. Johnson AA, Ray AS, Hanes J, Suo Z, Colacino JM, Anderson KS, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem* 2001; 276(44):40847-57.
90. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(3):716-23.
91. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, 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):711-8.
92. Saitoh A, Hull AD, Franklin P, Spector SA. Myelomeningocele in an infant with intrauterine exposure to efavirenz. *J Perinatol* 2005; 25(8):555-6.
93. Fundaro C, Genovese O, Rendeli C, Tamburrini E, Salvaggio E. Myelomeningocele in a child with intrauterine exposure to efavirenz. *Aids* 2002; 16(2):299-300.
94. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptual exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med* 2002; 162(3):355.
95. 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 Defic Syndr* 2003; 34 Suppl 1:S21-33.
96. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(5):538-9.
97. Leith J, Piliero P, Storfer S, Mayers D, Hinzmann R. Appropriate use of nevirapine for long-term therapy. *J Infect Dis* 2005; 192(3):545-6; author reply 546.
98. Joao EC, Calvet GA, Menezes JA, D'Ippolito MM, Cruz ML, Salgado LA, et al. Nevirapine toxicity in a cohort of HIV-1-infected pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(1):199-202.
99. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Guidotti G, Loureiro S, da Cruz Gomes A, et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med* 2006; 7(5):338-44.
100. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N, et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(4):371-6.
101. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Bartlett JA, Lederman MM, Maertens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005; 191(6):825-9.
102. Anonymous. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures-worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 49(51-52):1153-6.
103. Patel SM, Johnson S, Belknap SM, Chan J, Sha BE, Bennett C. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(2):120-5.
104. Danel C, Moh R, Anzian A, Abo Y, Chenal H, Guehi C, et al. Tolerance and acceptability of an efavirenz-based regimen in 740 adults (predominantly women) in West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1):29-35.
105. Tarantal AF, Castillo A, Ekert JE, Bischofberger N, Martin RB. Fetal and maternal outcome after administration of tenofovir to gravid rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29(3):207-20.
106. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics* 2005; 116(6):e846-54.
107. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(3):772-6.
108. Timmermans S, Tempelman C, Godfried MH, Nellen J, Dieleman J, Sprenger H, et al. Nelfinavir and nevirapine side effects during pregnancy. *Aids* 2005; 19(8):795-9.
109. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999; 341(20):1509-19.
110. Stek AM, Mirochnick M, Capparelli E, Best BM, Hu C, Burchett SK, et al. Reduced lopinavir exposure during pregnancy. *Aids* 2006; 20(15):1931-9.
111. Manavi K, McDonald A, Al-Sharqui A. Plasma lopinavir trough levels in a group of pregnant women on lopinavir, ritonavir, zidovudine, and lamivudine. *Aids* 2007; 21(5):643-5.
112. Martinson NA, Morris L, Gray G, Moodley D, Pillay V, Cohen S, et al. Selection and persistence of viral resistance in HIV-infected children after exposure to single-dose nevirapine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(2):148-53.

113. Flys T, Nissley DV, Claasen CW, Jones D, Shi C, Guay LA, 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.
114. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, 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.
115. Lyons FE, Coughlan S, Byrne CM, Hopkins SM, Hall WW, Mulcahy FM. Emergence of antiretroviral resistance in HIV-positive women receiving combination antiretroviral therapy in pregnancy. *Aids* 2005; 19(1):63-7.
116. Lee EJ, Kantor R, Zijenah L, Sheldon W, Emel L, Mateta P, et al. Breast-milk shedding of drug-resistant HIV-1 subtype C in women exposed to single-dose nevirapine. *J Infect Dis* 2005; 192(7):1260-4.
117. Cunningham CK, Chaix ML, Rekacewicz C, Britto P, Rouzioux C, Gelber RD, 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.
118. Eshleman SH, Guay LA, Wang J, Mwatha A, Brown ER, Musoke P, et al. Distinct patterns of emergence and fading of K103N and Y181C in women with subtype A vs. D after single-dose nevirapine: HIVNET 012. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(1):24-9.
119. Eshleman SH, Hoover DR, Chen S, Hudelson SE, Guay LA, Mwatha A, et al. Nevirapine (NVP) resistance in women with HIV-1 subtype C, compared with subtypes A and D, after the administration of single-dose NVP. *J Infect Dis* 2005; 192(1):30-6.
120. Johnson JA, Li JF, Morris L, Martinson N, Gray G, McIntyre J, et al. Emergence of drug-resistant HIV-1 after intrapartum administration of single-dose nevirapine is substantially underestimated. *J Infect Dis* 2005; 192(1):16-23.
121. Chaix ML, Ekouevi DK, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, Bequet L, et al. Low risk of nevirapine resistance mutations in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1: Agence Nationale de Recherches sur le SIDA Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Infect Dis* 2006; 193(4):482-7.
122. Gray G, Violari A, McIntyre J, Jivkov B, Schnittman S, Reynolds L, et al. Antiviral activity of nucleoside analogues during short-course monotherapy or dual therapy: its role in preventing HIV infection in infants. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(2):169-76.
123. Chaix ML, Ekouevi DK, Peytavin G, Rouet F, Tonwe-Gold B, Viho I, et al. Impact of nevirapine (NVP) plasma concentration on selection of resistant virus in mothers who received single-dose NVP to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission and persistence of resistant virus in their infected children. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(3):896-901.
124. Cressey TR, Jourdain G, Lallemand MJ, Kunkeaw S, Jackson JB, Musoke P, et al. Persistence of nevirapine exposure during the postpartum period after intrapartum single-dose nevirapine in addition to zidovudine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(3):283-8.
125. Mandelbrot L, Landreau-Mascaro A, Rekacewicz C, Berrebi A, Benifla JL, Burgard M, et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *Jama* 2001; 285(16):2083-93.
126. Giuliano M, Palmisano L, Galluzzo CM, Amici R, Germinario E, Okong P, et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *Aids* 2003; 17(10):1570-2.
127. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P, Leechanachai P, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2004; 351(3):229-40.
128. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356(2):135-47.
129. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002; 359(9323):2059-64.
130. Girardi E, Palmieri F, Cingolani A, Ammassari A, Petrosillo N, Gillini L, et al. Changing clinical presentation and survival in HIV-associated tuberculosis after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26(4):326-31.
131. Harries AD, Chimzizi R, Zachariah R. Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings. *Lancet* 2006; 367(9514):944-5.
132. Kwara A, Flanigan TP, Carter EJ. Highly active antiretroviral therapy (HAART) in adults with tuberculosis: current status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(3):248-57.
133. WHO. Interim policy on TB/HIV collaborative activities. 2004 [cited May 2007]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/tb/tbhiv/en/>

134. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003; 163(9):1009-21.
135. Moore D, Liechty C, Ekwaru P, Were W, Mwima G, Solberg P, et al. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. *Aids* 2007; 21(6):713-9.
136. Friedland G, Khoo S, Jack C, Lalloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(6):1299-302.
137. Patel A, Patel K, Patel J, Shah N, Patel B, Rani S. Safety and antiretroviral effectiveness of concomitant use of rifampicin and efavirenz for antiretroviral-naïve patients in India who are coinfecting with tuberculosis and HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(1):1166-9.
138. Pedral-Sampaio DB, Alves CR, Netto EM, Brites C, Oliveira AS, Badaro R. Efficacy and safety of Efavirenz in HIV patients on Rifampin for tuberculosis. *Braz J Infect Dis* 2004; 8(3):211-6.
139. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin: 48 weeks results. *Aids* 2006; 20(1):131-2.
140. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *Aids* 2005; 19(14):1481-6.
141. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkinstian A, Rattanasiri S, Chaovanich A, Prasithsirikul W, et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2):253-5.
142. Autar RS, Wit FW, Sankote J, Mahanontharit A, Anekthananon T, Mootsikapun P, et al. Nevirapine plasma concentrations and concomitant use of rifampin in patients coinfecting with HIV-1 and tuberculosis. *Antivir Ther* 2005; 10(8):937-43.
143. Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *Aids* 2003; 17(4):637-8.
144. Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28(5):450-3.
145. Dean GL, Back DJ, de Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations. *Aids* 1999; 13(17):2489-90.
146. Ramachandran G, Hemanthkumar AK, Rajasekaran S, Padmapriyadarsini C, Narendran G, Sukumar B, et al. Increasing nevirapine dose can overcome reduced bioavailability due to rifampicin coadministration. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(1):36-41.
147. Rey D, Krebs M, Partisani M, Hess G, Cheneau C, Priester M, et al. Virologic response of zidovudine, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate combination in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(5):530-4.
148. Berenguer J, Perez-Elias MJ, Bellon JM, Knobel H, Rivas-Gonzalez P, Gatell JM, et al. Effectiveness and safety of abacavir, lamivudine, and zidovudine in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected patients: results from a large multicenter observational cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(2):154-9.
149. Orlovic D, Smego RA, Jr. Paradoxical tuberculous reactions in HIV-infected patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5(4):370-5.
150. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1):157-61.
151. Kumarasamy N, Chaguturu S, Mayer KH, Solomon S, Yepthomi HT, Balakrishnan P, et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfecting patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 37(5):1574-6.
152. Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(6):361-73.
153. Lesho E. Evidence base for using corticosteroids to treat HIV-associated immune reconstitution syndrome. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(3):469-78.
154. Lawn SD, Myer L, Orrell C, Bekker LG, Wood R. Early mortality among adults accessing a community-based antiretroviral service in South Africa: implications for programme design. *Aids* 2005; 19(18):2141-8.
155. Williams BG, Dye C. Antiretroviral drugs for tuberculosis control in the era of HIV/AIDS. *Science* 2003; 301(5639):1535-7.
156. Seyler C, Toure S, Messou E, Bonard D, Gabillard D, Anglaret X. Risk factors for active tuberculosis after antiretroviral treatment initiation in Abidjan. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(1):123-7.

157. La Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(5):1553-60.
158. Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D, Lourenco MC, de Jesus Cda S, Goncalves Morgado M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir 400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clin Drug Investig* 2006; 26(8):469-79.
159. Losso MH, Lourtau LD, Toibaro JJ, Saenz C, Gonzalez C. The use of saquinavir/ritonavir 1000/100 mg twice daily in patients with tuberculosis receiving rifampin. *Antivir Ther* 2004; 9(6):1031-3.
160. Roche Laboratoires. Important drug interaction warning. . 2005 [cited May 2007]; Available from: http://www.fda.gov/Medwatch/SAFETY/2005/Saquinavir-Rifampin_deardoc_Feb05.pdf
161. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J, Pedersen C. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2004; 38(3):426-9.
162. Bergshoeff AS, Wolfs TF, Geelen SP, Burger DM. Ritonavir-enhanced pharmacokinetics of nelfinavir/M8 during rifampin use. *Ann Pharmacother* 2003; 37(4):521-5.
163. Anonymous. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(9):185-9.
164. Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, Jones D, Pitchenik AE, Ashkin D. Use of rifabutin with protease inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 30(5):779-83.
165. Mendes-Correa MC, Barone AA. Hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus. A review and experience of a Brazilian ambulatory. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2005; 47(2):59-64.
166. The Global Burden Of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol* 2004; 44(1):20-9.
167. Dore GJ, Cooper DA. The impact of HIV therapy on co-infection with hepatitis B and hepatitis C viruses. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14(6):749-55.
168. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S65-70.
169. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *The Multivirc Group. Hepatology* 1999; 30(4):1054-8.
170. Piroth L, Duong M, Quantin C, Abrahamowicz M, Michardiere R, Aho LS, et al. Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *Aids* 1998; 12(4):381-8.
171. Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H. Hepatitis C and human immune deficiency coinfection at the era of highly active antiretroviral therapy. *J Viral Hepat* 2002; 9(1):1-8.
172. Dore GJ, Freeman AJ, Law M, Kaldor JM. Natural history models for hepatitis C-related liver disease: different disease progression parameters for different settings. *Antivir Ther* 2003; 8(5):365-72.
173. Martinez-Sierra C, Arizcorreta A, Diaz F, Roldan R, Martin-Herrera L, Perez-Guzman E, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36(4):491-8.
174. Pineda JA, Macias J. Progression of liver fibrosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(4):417-9.
175. Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S25-7.
176. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 192(6):992-1002.
177. Benhamou Y, Fleury H, Trimoulet P, Pellegrin I, Urbinelli R, Katlama C, et al. Anti-hepatitis B virus efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Hepatology* 2006; 43(3):548-55.
178. Matthews GV, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E, et al. Characteristics of drug resistant HBV in an international collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *Aids* 2006; 20(6):863-70.
179. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, Atkins M, Barr A, Matthews G, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and Hepatitis B virus co-infected individuals. *Aids* 2003; 17(1):F7-10.
180. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis* 2004; 189(7):1185-92.
181. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7):1062-4.

182. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol* 2005; 42(5):615-24.
183. Thomas DL. Options for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S40-3.
184. Mocroft A, Rockstroh J, Soriano V, Ledergerber B, Kirk O, Vinogradova E, et al. Are specific antiretrovirals associated with an increased risk of discontinuation due to toxicities or patient/physician choice in patients with hepatitis C virus coinfection? *Antivir Ther* 2005; 10(7):779-90.
185. Aceijas C, Stimson GV, Hickman M, Rhodes T. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. *Aids* 2004; 18(17):2295-303.
186. Aceijas C, Oppenheimer E, Stimson GV, Ashcroft RE, Matic S, Hickman M. Antiretroviral treatment for injecting drug users in developing and transitional countries 1 year before the end of the "Treating 3 million by 2005. Making it happen. The WHO strategy" ("3 by 5"). *Addiction* 2006; 101(9):1246-53.
187. Braitein P, Li K, Kerr T, Montaner JS, Hogg RS, Wood E. Differences in access to care among injection drug users infected either with HIV and hepatitis C or hepatitis C alone. *AIDS Care* 2006; 18(7):690-3.
188. Kohli R, Lo Y, Howard AA, Buono D, Floris-Moore M, Klein RS, et al. Mortality in an urban cohort of HIV-infected and at-risk drug users in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 41(6):864-72.
189. Loughlin A, Metsch L, Gardner L, Anderson-Mahoney P, Barrigan M, Strathdee S. Provider barriers to prescribing HAART to medically-eligible HIV-infected drug users. *AIDS Care* 2004; 16(4):485-500.
190. Rodriguez-Arenas MA, Jarrin I, del Amo J, Iribarren JA, Moreno S, Viciano P, et al. Delay in the initiation of HAART, poorer virological response, and higher mortality among HIV-infected injecting drug users in Spain. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006; 22(8):715-23.
191. Palepu A, Tyndall MW, Joy R, Kerr T, Wood E, Press N, et al. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. *Drug Alcohol Depend* 2006; 84(2):188-94.
192. Smit C, Lindenbarg K, Geskus RB, Brinkman K, Coutinho RA, Prins M. Highly active antiretroviral therapy (HAART) among HIV-infected drug users: a prospective cohort study of sexual risk and injecting behaviour. *Addiction* 2006; 101(3):433-40.
193. Wood E, Montaner JS, Yip B, Tyndall MW, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, et al. Adherence to antiretroviral therapy and CD4 T-cell count responses among HIV-infected injection drug users. *Antivir Ther* 2004; 9(2):229-35.
194. Lucas GM, Weidle PJ, Hader S, Moore RD. Directly administered antiretroviral therapy in an urban methadone maintenance clinic: a nonrandomized comparative study. *Clin Infect Dis* 2004; 38 Suppl 5:S409-13.
195. Jauffret-Roustide M, Emmanuelli J, Quaglia M, Barin F, Arduin P, Laporte A, et al. Impact of a harm-reduction policy on HIV and hepatitis C virus transmission among drug users: recent French data--the ANRS-Coquelicot Study. *Subst Use Misuse* 2006; 41(10-12):1603-21.
196. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, SQUIER C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):21-30.
197. 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):369-79.
198. Conway B. The Role of Adherence to Antiretroviral Therapy in the Management of HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45 Suppl 1:S14-8.
199. Dieckhaus KD, Odesina V. Outcomes of a multifaceted medication adherence intervention for HIV-positive patients. *AIDS Patient Care STDS* 2007; 21(2):81-91.
200. Freedberg KA, Hirschhorn LR, Schackman BR, Wolf LL, Martin LA, Weinstein MC, et al. Cost-effectiveness of an intervention to improve adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1:S113-8.
201. Nachega JB, Knowlton AR, Deluca A, Schoeman JH, Watkinson L, Efron A, et al. Treatment supporter to improve adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected South African adults. A qualitative study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1:S127-33.
202. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Charlebois ED, Kityo C, Mugerwa R, Mugenyi P, et al. Multiple validated measures of adherence indicate high levels of adherence to generic HIV antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(5):1100-2.
203. Rathbun RC, Farmer KC, Stephens JR, Lockhart SM. Impact of an adherence clinic on behavioral outcomes and virologic response in treatment of HIV infection: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Clin Ther* 2005; 27(2):199-209.

204. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, New M, Demas PA, Rana S. Adherence to Antiretroviral Therapy for Pediatric HIV Infection: A Qualitative Systematic Review With Recommendations for Research and Clinical Management. *Pediatrics* 2007.
205. Simoni JM, Pearson CR, Pantalone DW, Marks G, Crepaz N. Efficacy of interventions in improving highly active antiretroviral therapy adherence and HIV-1 RNA viral load. A meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1:S23-35.
206. Liu H, Miller LG, Hays RD, Golin CE, Wu T, Wenger NS, et al. Repeated measures longitudinal analyses of HIV virologic response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity, and other factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(3):315-22.
207. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(3):285-97.
208. Kumarasamy N, Safren SA, Raminani SR, Pickard R, James R, Krishnan AK, et al. Barriers and facilitators to antiretroviral medication adherence among patients with HIV in Chennai, India: a qualitative study. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(8):526-37.
209. Weiser S, Wolfe W, Bangsberg D, Thior I, Gilbert P, Makhema J, et al. Barriers to antiretroviral adherence for patients living with HIV infection and AIDS in Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34(3):281-8.
210. Weglarz M, Boland M. Family-centered nursing care of the perinatally infected mother and child living with HIV infection. *J Spec Pediatr Nurs* 2005; 10(4):161-70.
211. Kalichman SC, Cain D, Cherry C, Kalichman M, Pope H. Pillboxes and antiretroviral adherence: prevalence of use, perceived benefits, and implications for electronic medication monitoring devices. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(12):833-9.
212. Blower S, Bodine E, Kahn J, McFarland W. The antiretroviral rollout and drug-resistant HIV in Africa: insights from empirical data and theoretical models. *Aids* 2005; 19(1):1-14.