

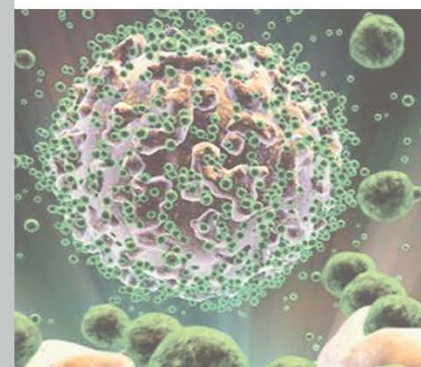


Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE
Síndrome
de la Inmunodeficiencia
adquirida VIH/SIDA

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE "Síndrome de la Inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA", Santiago, Minsal 2013.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN

Fecha 1ª edición y publicación: 2010

Fecha 2ª edición y actualización: 2013

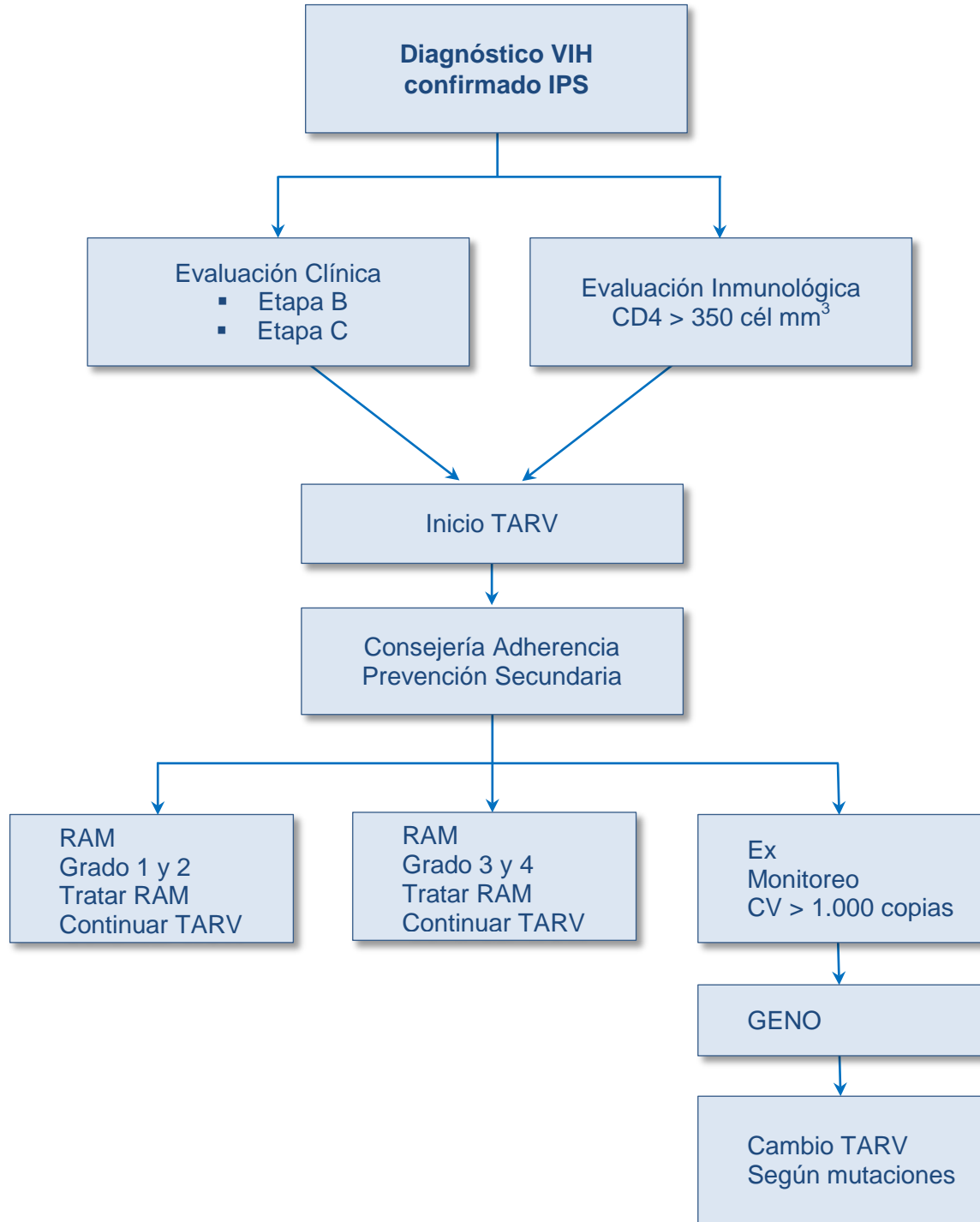
INDICE

ACCESO A TAR.....	6
RECOMENDACIONES CLAVES	7
1. INTRODUCCIÓN.....	12
1.1. DESCRIPCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA	12
1.2. ALCANCE DE LA GUÍA.....	16
Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la Guía	16
Usuarios	16
1.3. DECLARACIÓN DE INTENCIÓN	17
2. OBJETIVOS	18
3. RECOMENDACIONES.....	19
a. Diagnóstico y manejo no farmacológico.....	19
b. TAR de inicio en mayores de 18 años o sin fracaso previo	30
c. TAR en mayores de 18 años con fracaso previo.....	48
d. TAR en situaciones especiales.....	60
e. Monitoreo de pacientes en TAR	85
4. TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH.....	86
a. Diagnóstico de la Infección por VIH en embarazadas y derivación.....	86
b. Atención de gestantes VIH (+).....	88
c. Exámenes de Monitoreo y etapificación.....	88
d. Cuándo iniciar TAR	89
e. Con qué iniciar TAR.....	90
f. Antiretrovirales o combinaciones restringidas durante el embarazo	93
g. Situaciones especiales	94
h. Parto prematuro y rotura prematura de membranas.....	97
i. Manejo y tratamiento del parto en gestante vih (+).....	99
j. Atención del recién nacido expuesto al vih.....	103
5. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL NIÑOS Y ADOLESCENTES	108
a. Antecedentes de TAR en niños.....	108
b. Cuándo iniciar TAR	110

c. Con qué iniciar TAR	112
d. ¿Con qué esquema iniciar en mayores de 1 año?.....	113
e. Esquemas recomendados en adolescentes naive que pueden tomar dosis de adultos	114
f. Cambios de TAR	114
g. Discordancias de respuesta a TAR.....	117
h. Objetivos de la nueva TAR:.....	119
i. Interrupción o suspensión definitiva de la TAR	120
j. Monitorización de la TAR	121
6. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA	122
6.1. SITUACIÓN DE LA ATENCIÓN DEL VIH/ SIDA EN CHILE Y BARRERAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES	122
6.1.1. Organización de las redes de atención.....	122
6.1.2 Barreras a la implementación	123
6.2. DISEMINACIÓN.....	123
6.3. EVALUACIÓN DE CUMPLIMIENTO.....	124
6.3.1. Indicadores de proceso	124
6.3.2. Indicadores de resultados	124
7. DESARROLLO DE LA GUÍA	125
7.1. GRUPO DE TRABAJO	125
7.2 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS	127
7.3 REVISIÓN DE LA EVIDENCIA	129
7.4 FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES	130
7.5 VALIDACIÓN DE LA GUÍA.....	130
7.6 VIGENCIA Y ACTUALIZACIÓN	130
ANEXO 1. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN LA GUÍA	131
ANEXO 2. NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN.....	134
ANEXO 3: PROCESOS RELEVANTES EN LA DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO, CONTROL Y TRATAMIENTO.....	135
ANEXO 4: CALENDARIO DE CONTROLES DE LABORATORIO INICIALES, SIN Y CON TAR.....	136
ANEXO 5: CLASIFICACIÓN CDC 1993 Y PATOLOGÍAS DEFINITORIAS.....	137
ANEXO 6. ANTIRETOVIRALES CON REGISTRO SANITARIO EN CHILE.....	139

ANEXO 7. AJUSTE DE DOSIS DE LOS ANTIRETROVIRALES EN INSUFICIENCIA RENAL.....	140
ANEXO 8A. PRINCIPALES TOXICIDADES DE LOS ANTIRRETROVIRALES (ADULTOS).....	141
ANEXO 8B: GRADUACIÓN DE LAS PRINCIPALES TOXICIDADES DE LOS ANTIRETROVIRALES	142
ANEXO 8C: POTENCIA COMPARATIVA E INTERACCIONES DE ESTATINAS.....	143
ANEXO 9A: FACTORES ASOCIADOS CON ADHERENCIA INCORRECTA	144
ANEXO 9B: CUESTIONARIO SIMPLIFICADO DE ADHERENCIA A MEDICACIÓN (SMAQ).....	145
ANEXO 10A: PRINCIPALES MUTACIONES DE RESISTENCIA A NRTI	146
ANEXO 10B: PRINCIPALES MUTACIONES DE RESISTENCIA A NNRTI	147
ANEXO 10C: PRINCIPALES MUTACIONES DE RESISTENCIA A IP	148
ANEXO 10D: RESISTENCIA A INI Y ANTAGONISTAS DE ENTRADA	149
ANEXO 11. METAS DE COLESTEROL SEGÚN RIESGO CV ESTIMADO	150
ANEXO 12. ESTUDIOS VHB/C EN COINFECTADOS VIH	151
ANEXO 13. TRATAMIENTO EN COINFECTADOS VIH/ VHB	152
ANEXO 14: TRATAMIENTO EN COINFECTADOS VIH/ VHC	153
14a. Interacciones de TAR y nuevos antivirales para VHC.....	153
14b. Probabilidad de RVS según GT, CV e IL28	153
14c.- Duración del tratamiento con INF+RBV	154
14d.- Reglas de interrupción de TPV y BOC según respuesta de CV - VHC.....	154
ANEXO 15. ESQUEMA DE DESENSIBILIZACIÓN A SULFAS.....	155
ANEXO 16. ESCALA DE DEMENCIA VIH (EDVIH VERSIÓN EN ESPAÑOL)	156
ANEXO 17 CLASIFICACIÓN DE ARV SEGÚN FDA	157
ANEXO 18. CLASIFICACIÓN CDC 1994 PARA MENORES DE 13 AÑOS	159
ANEXO 19. CATEGORÍAS INMUNOLÓGICAS PARA NIÑOS MENORES DE 13 AÑOS, CON INFECCIÓN POR VIH .	161
ANEXO 20. ANTIRETROVIRALES APROBADOS POR LA FDA POR GRUPOS DE EDAD (AÑOS)	162
ANEXO 21. LISTADO DE ARV DISPONIBLES PARA NIÑOS EN CHILE	163
ANEXO 22. GRADUACIÓN TOXICIDADES ESPECÍFICAS EN NIÑOS	164
ANEXO 23. COMBINACIONES DE ARV RECOMENDADAS PARA CAMBIO DE ESQUEMAS.....	168
ANEXO 24. ESTRATEGIAS A CONSIDERAR PARA TRATAMIENTO DE NIÑOS EXPERIMENTADOS EN TAR CON POCAS OPCIONES DE TRATAMIENTO ACTIVOS DISPONIBLES	169
BIBLIOGRAFÍA.....	170

ACCESO A TAR



RECOMENDACIONES CLAVES

Recomendaciones	Grado de Recomendación
Se recomienda aumentar la oferta del examen de pesquisa de VIH.	A
Se recomienda efectuar a todos los pacientes que ingresan a control: Hemograma y VHS, Glicemia, Creatininemia, Orina completa, Pruebas hepáticas, Estudio de lípidos (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos), Recuento de linfocitos CD4, Carga viral VIH (CV), VDRL o RPR. HBsAg y anticore para Virus Hepatitis B (VHB), Serología para Virus Hepatitis C (VHC), IgG Toxoplasma gondii, Serología para Trypanosoma cruzii (Enfermedad de Chagas), PPD, Radiografía de Tórax. Papanicolau (PAP) a todas las mujeres.	A
Se recomienda el inicio de TAR a todos los adultos con infección crónica VIH que presentan alguna de las siguientes situaciones: <ul style="list-style-type: none"> – Manifestaciones de etapa clínica B y Enfermedades oportunistas de etapa C, independiente del recuento de CD4. 	A
Se recomienda el inicio de TAR independiente de CD4 en pacientes con una o más de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> – Embarazo. – Coinfección VHB con HBsAg + – Coinfección VHC. – Cáncer que requiera tratamiento oncológico inmunosupresor. – Deterioro neurocognitivo clínicamente significativo. – Nefropatías asociadas a VIH. – Riesgo cardiovascular elevado. – Mayores de 50 años. – Personas sexualmente activas y con riesgo de transmisión a parejas serodiscordantes, con el objeto de reducir el riesgo de transmisión. – Pacientes con infección tuberculosa latente. 	A C
Pacientes asintomáticos que tengan recuentos de linfocitos CD4 iguales o menores de 350 células/mm ³ .	A
Pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos CD4 entre 350 y 500 células/mm ³ . La decisión de inicio de TAR en estos pacientes se debe considerar la voluntad del paciente y proyección de adherencia a TAR.	B
Se recomienda como esquema de inicio de TAR en pacientes sin exposición previa a ARV el uso de una combinación de 2 INTR y una tercera droga: INTR: Zidovudina y Lamivudina; Abacavir y Lamivudina; Tenofovir y Emtricitabina.	A B
Tenofovir y Lamivudina. Tercera droga: Efavirenz; Atazanavir/ritonavir; Lopinavir/ritonavir; Darunavir/ritonavir; Raltegravir (Nivel de evidencia: A-1).	A
Cambio del ARV causante o más probablemente causante de una RAM grado 3 ó 4 con o sin suspensión transitoria de la TAR. RAM grado 1 ó 2 pueden ser seguidas y tratadas.	A

No se recomienda el uso de Abacavir en pacientes sin determinación previa de HLA-B*5701 ó cuando éste es positivo por el riesgo de reacción de hipersensibilidad.	A
No usar uso de NVP en mujeres con CD4 > 250 células/ mm ³ y en hombres con CD4 > 400 células/ mm ³ por el riesgo de toxicidad hepática grave.	A
Se considera fracaso virológico, la presencia de 2 CV consecutivas > 1.000 copias/ ml	B
Se recomienda la realización de estudio de genotipificación en: Falla virológica primaria o secundaria, o respuesta subóptima en TAR.	A
Se recomienda considerar con riesgo cardiovascular (RCV) muy elevado a los pacientes con infección por VIH y enfermedad coronaria previa, Diabetes Mellitus II o Insuficiencia renal.	B
Los mayores de 50 años deben ser considerados de RCV elevado si presentan hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial o tabaquismo.	B
Los esquemas de menor impacto metabólico son Tenofovir-Emtricitabina-Raltegravir: <ul style="list-style-type: none"> - Abacavir-Lamivudina-Raltegravir - Abacavir-Lamivudina-Atazanavir no reforzado - Tenofovir-Emtricitabina-Maraviroc (sólo con tropismo R5) - Abacavir-Lamivudina-Maraviroc (sólo con tropismo R5) 	A
Se recomienda el inicio de TAR en todos los coinfectados VHB/VIH con drogas activas para ambos virus (TDF/FTC + tercera droga activa para VIH), independiente del nivel de CD4.	B
En todo coinfectado VHC/VIH se recomienda iniciar TAR, independiente del estado inmunológico.	B
Los pacientes con CD4 menor de 200 células/mm ³ deben, además de iniciar TAR, recibir profilaxis de la neumonía por Pneumocystis jirovecii con cotrimoxazol o dapsona y mantenerla hasta que el recuento CD4 supere las 200 células/ mm ³ y la Carga Viral sea indetectable.	A
Los pacientes con CD4 menor de 100 células/mm ³ y serología positiva para Toxoplasma gondii deben, además de iniciar TAR, recibir profilaxis de toxoplasmosis cerebral con cotrimoxazol o dapsona-pirimetamina y mantenerla hasta que el recuento CD4 supere las 200 células/ mm ³ y la carga viral sea indetectable.	A
Si los recuentos CD4 son inferiores a 50 células/mm ³ , se debe iniciar, además de la profilaxis de Pneumocystis jirovecii y Toxoplasma gondii, profilaxis de infección por micobacterias atípicas con azitromicina.	A
Las profilaxis deben mantenerse hasta lograr por 3 meses consecutivos CD4 mayor de 200 células/mm ³ Pneumocystis jirovecii y Toxoplasma gondii y de 100 células/mm ³ para MAC.	B
Con infección oportunista activa en tratamiento debe iniciarse precozmente la TAR, con la excepción de meningitis por Mycobacterium tuberculosis o por Cryptococcus neoformans en que la decisión debe ser individualizada.	B
En pacientes con TBC latente (PPD > 5 mm, IGRA+, radiografía de tórax con secuelas antiguas o antecedente de PPD previo + no tratados), se debe hacer quimioprofilaxis con HIN por 9 meses y considerar el inicio de TAR, independiente de CD4.	C
En pacientes con mayor inmunodepresión se recomienda iniciar TAR más	A

precozmente, pero no antes de 2 semanas de tratamiento antituberculoso, con estricto control clínico para detectar precozmente SRI, que es más frecuente.	
En aquellos pacientes que inicien TAR se deben efectuar al menos los siguientes exámenes de laboratorio. Primer mes: Hemograma y VHS, pruebas hepáticas, glicemia, estudio de lípidos. Aquellos con insuficiencia renal basal o que reciban Tenofovir deben ser monitorizados con creatininemia y orina completa. Tercer mes: Hemograma y VHS, pruebas hepáticas, glicemia, estudio de lípidos, recuento de linfocitos CD4 y CV.	A
Realizar test de tamizaje VIH a toda gestante al ingreso del control prenatal.	A
Si el resultado del examen es negativo, se debe repetir entre la semana 32-34 de gestación en aquellas mujeres que tengan mayor riesgo de adquirir el VIH: por antecedentes de abuso de alcohol o drogas, parejas nuevas durante la gestación o multiparejas (mujeres en situación de calle, trabajadoras sexuales, etc), antecedentes de ella o su pareja de Hepatitis B, Hepatitis C, Tuberculosis, Sífilis u otra ITS y en casos conocidos de serodiscordancia y su pareja sea VIH (+) y en el caso que sea solicitado por la paciente.	A
Todo resultado reactivo a nivel local, debe ser enviado a confirmación al ISP.	A
En las mujeres que llegan al parto sin serología para VIH conocida, se debe realizar un tamizaje para VIH (instrumental o visual). Si éste resultara reactivo, aplicar de inmediato el protocolo de prevención de transmisión vertical, incluyendo suspensión de la lactancia materna.	A
Aquella gestante con examen reactivo, obtenido desde la semana 20 en adelante, debe ser derivada de inmediato al médico tratante de VIH sin esperar la confirmación del ISP para la aplicación del protocolo de TV.	A
Iniciar TAR para la prevención de la transmisión vertical del VIH en embarazadas sin tratamiento previo a partir de la semana 20 de gestación.	A
La TAR debe iniciarse en la semana 14 cuando la CV es mayor de 100.000 copias/mL.	A
La TAR debe iniciarse de inmediato si la embarazada tiene criterios clínicos o inmunológicos de inicio de TAR, o si la seroconversión se produce durante la gestación.	A
Todas las gestantes que inician TAR para Prevención de la Transmisión Vertical, deben continuar el tratamiento post parto.	A
Se indica el uso de AZT/3TC en la prevención de la transmisión vertical del VIH.	A
Como tercera droga indicar Lopinavir/ritonavir o Saquinavir/ritonavir. El uso de Nevirapina, se puede considerar en pacientes con recuentos CD4 menores a 250 células/mm ³ .	A
Se debe controlar CV a las 6 semanas de iniciada TAR durante la gestación y posteriormente en forma mensual hasta la semana 34.	B
Carga Viral de semana 34 de gestación define conducta obstétrica y TAR adicional al binomio.	A

No usar Efavirenz, Nelfinavir y la asociación de d4T-ddI en embarazadas.	A
Indicar cesárea en las mujeres con infección por VIH sin TAR durante el embarazo, en aquellas que no tienen resultado de CV a la semana 34 ó si ésta es > 1.000 copias/mL.	A
Puede permitirse parto vaginal en madres con TAR desde las 24 semanas de gestación o antes, con CV < 1.000 copias/mL en la semana 34 y que además cumplan con las siguientes condiciones: edad gestacional mayor de 37 semanas, feto único en presentación cefálica, condiciones obstétricas favorables y atención por médico especialista.	B
Usar AZT de 200 mg/mL intravenoso intraparto: <ul style="list-style-type: none"> - Dosis de carga 2 mg/kg, a pasar en 1 hora, iniciar 4 horas antes de cirugía o inicio del trabajo de parto. - Dosis de mantención: 1 mg/kg/hr., hasta la ligadura del cordón. 	A
Asociar Nevirapina en dosis de 200 mg por 1 vez antes de la cesárea, en caso de ausencia o inicio tardío de protocolo, y/o CV de semana 34 > 1.000 copias/mL.	A
Suspender lactancia materna, en TODAS las mujeres VIH (+) confirmadas, dado que los riesgos potenciales a lo que se expone un RN hijo de madre VIH (+), especialmente al calostro, superan ampliamente las desventajas de la suspensión de la lactancia materna.	A
Interrumpir la lactancia con Cabergolina 0,25 mg cada 12 hrs. por dos días o Bromocriptina en dosis de 2,5 mg cada 12 horas por 7 - 10 días inmediatamente post-parto.	B
Recién Nacido se debe dar sucedáneo de leche materna.	A
Vacuna BCG, administrar según esquema habitual. Diferir si el porcentaje de Linfocitos CD4 es inferior al 35% del total de Linfocitos, hasta que los valores de CD4 sean normales para su edad.	A
Para el diagnóstico de VIH en niños menores de 2 años, hijos de madre VIH (+) se debe tomar la primera muestra de sangre dentro de las primeras 48 horas de vida. Si primer PCR es positivo, tomar de inmediato segunda muestra. Para hacer diagnóstico de infección, deben resultar positivos al menos 2 PCR. Si primer PCR, es negativo, tomar segunda muestra entre los 15 y los 30 días de vida y una tercera a los 3 meses de edad. Para descartar la infección, se debe tener 2 resultados negativos de PCR, posterior a los 15 días de nacido.	A
Todo RN hijo de madre VIH (+), debe recibir AZT 2 mg/Kg cada 6 horas, vía oral por 6 semanas a partir de las 6 a 12 horas de vida.	A
Los RN hijos de madres que recibieron NVP, administrar AZT por 6 semanas y agregar 2 dosis de NVP solución oral de 2 mg/Kg, a partir de las primeras 4 horas de vida y la segunda a las 48 a 72 horas de vida.	A
Debe iniciar TAR todo menor de 12 meses, VIH (+), independiente de clínica, CD4 y CV.	A
Esquema AZT+3TC o ABC+3TC (previa determinación de HLA-B*5701. Nevirapina (NVP), a cualquier edad. LopinavirRitonavir (recién nacidos de término mayores de 14 días).	A

Se recomienda el inicio de TARV en niños mayores de un año, si reúnen los siguientes criterios: Etapa Clínica C. Etapa Clínica B con CD4 <20% (excepto episodio único de infección bacteriana grave). Etapa Inmunológica 2.	A
Las combinaciones preferidas como esqueleto de INTR en niños son: Zidovudina + Lamivudina. Abacavir* + Lamivudina.	A
Usar como tercera droga: INNTRNevirapina (NVP) en < 3 años. Efavirenz (EFV) En ≥ 3 años como alternativa si no pueden tragar tabletas Inhibidores de Proteasas: 1ª línea: Lopinavir / ritonavir (LPV / rtv) (A-1) (10,11,27) Atazanavir (ATV) con bajas dosis de RTV en > 6 años (A-1) (28-30).	A
El control de laboratorio debe hacerse al menos cada 3-4 meses (CD4, CV y otros exámenes para detectar toxicidad).	A
Los cambios de TAR se realizarán por fracaso, toxicidad severa o dificultades en la adherencia y según el caso motivarán el cambio de una droga (toxicidad, intolerancia) o del esquema completo (fracaso).	A
No se debe realizar interrupciones de tratamiento.	A

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción y Epidemiología

A fines de 2011, 34 millones de personas vivían con VIH en todo el mundo. Se calcula que el 0,8% de los adultos de edades comprendidas entre los 15 y los 49 años son seropositivos, pero las características de la epidemia varían considerablemente entre países y regiones. África subsahariana sigue siendo la región más afectada: prácticamente 1 de cada 20 adultos (un 4,9%) vive con el VIH, lo que representa el 69% de las personas seropositivas de todo el mundo. Aunque la prevalencia regional de la infección es casi 25 veces superior en África subsahariana que en Asia, casi 5 millones de personas viven con el virus en Asia meridional, sudoriental y oriental. Después de África subsahariana, las regiones más afectadas son el Caribe, Europa oriental y Asia central, donde en 2011 el 1% de los adultos vivía con el VIH. (1)

A nivel mundial, la cifra de nuevas infecciones está en descenso: el número de personas (adultos y niños) que se infectaron por VIH en 2011 (2,5 millones [2,2 millones–2,8 millones]), fue un 20% menor que en 2001. La mayor disminución de casos nuevos desde 2001 ha tenido lugar en el Caribe (42%) y África subsahariana (25%). (1)

En Chile los primeros casos de SIDA se notificaron en 1984, desde esa fecha hasta el año 2011, las notificaciones alcanzan a 26.740 casos de VIH o SIDA, de ellas 26.611 cuentan con etapa diagnóstica. Algunas características de la epidemia en Chile son:

- El principal grupo poblacional afectado es el de adultos entre 20 y 49 años, principalmente de 30 a 39 años, destacando una tasa ascendente en el último quinquenio en el grupo de 10 a 19 años.
- El número de casos en hombres supera ampliamente al de mujeres, tanto en VIH como en SIDA, sin embargo las mujeres a través de los quinquenios muestran un sostenido aumento, especialmente en etapa VIH, y menos marcado en etapa SIDA. En 1985 se notificó la primera mujer con VIH en el país. La prevalencia estimada en mujeres en edad fértil (de 15 a 49 años), es de 0,07% para el año 2011. En las mujeres el principal mecanismo de transmisión es el heterosexual.
- Las regiones que concentran las mayores tasas de VIH/SIDA en los tres últimos quinquenios son Arica y Parinacota, Tarapacá, Antofagasta, Valparaíso y la Región Metropolitana. Las tasas de etapa VIH en los dos últimos quinquenios en todas las regiones son mayores que las de etapa SIDA.
- En Chile, la principal vía de exposición al virus es la sexual, representando un 99%, en el quinquenio 2007–2011. La vía más declarada es la homobisexualidad concentrando el 59% de los casos en este mismo quinquenio. Por su parte, la vía heterosexual se ha mantenido constante.
- La proporción de personas con educación media y superior es más alta que la observada en la población general de acuerdo al Censo 2002. En general, los hombres tienen mayor nivel

educacional que las mujeres.

- Del total de casos de VIH/SIDA notificados en Chile entre 1987 y 2011, el 55,6% se notificó en etapa VIH mientras que el 44,4% fue notificado ya en etapa de SIDA, mostrándose una tendencia a la disminución de esta última etapa en la primera notificación de los casos, situación que se espera profundizar promoviendo el acceso al diagnóstico en etapas más precoces. El diagnóstico tardío es menor en mujeres, probablemente por mayor acceso al test de detección a través de distintos programas como: Programa de la mujer, control de embarazo, control de salud sexual, entre otros.
- El 98% de las personas notificadas en el último quinquenio son de nacionalidad chilena, el 2% restante se distribuye entre personas peruanas, colombianas y argentinas, mayoritariamente. Ellas han sido notificadas principalmente en las regiones de Tarapacá y Arica-Parinacota, sin embargo las altas tasas de infección observadas en estas regiones no se explican únicamente por notificaciones en personas extranjeras.
- Las conductas sexuales inseguras son de alta prevalencia y no presentan diferencias significativas entre personas que declaran haber adquirido el VIH en relaciones heterosexuales, homosexuales o bisexuales. Ello implica la necesidad de profundizar las estrategias de prevención secundaria, lo que debiera tener un impacto individual y de salud pública.
- Hasta el 2010, fallecieron 7.370 personas a causa del SIDA. El 87% (6.428) de ellos, corresponden a hombres. La tasa más alta de mortalidad se registra en el grupo de edad de 40 a 49 años con un 5,1 por cien mil habitantes. La región de Arica y Parinacota muestra la tasa más elevada a nivel nacional, siendo coincidente con las mayores tasas de notificación de VIH/SIDA. (2)

En el estado actual de la epidemia ha tenido gran impacto el tratamiento antirretroviral (TAR), con asociaciones de 3 drogas antirretrovirales (ARV) que es altamente efectivo en suprimir la replicación viral (3), permitiendo la recuperación cualitativa y cuantitativa de la respuesta inmune (4) con lo que se evita la progresión clínica a etapas B o C de la enfermedad y se reduce significativamente la mortalidad asociada, pese a que no se logra la erradicación viral (5). En los últimos años se ha logrado un aumento sustancial en la cobertura de TAR en el mundo con más de 9 millones de personas recibiendo tratamiento en la actualidad, especialmente por el gran incremento en la provisión de ARV en África que alcanza los 7,5 millones de pacientes en TAR, y se espera llegar a los 15 millones de personas en TAR para 2015 (6). El aumento a nivel mundial de la cobertura de TAR a los pacientes que lo requieren se estima que tendrá gran impacto, no sólo en disminuir las muertes por SIDA, sino también en el número de casos nuevos de infección por VIH, por la significativa reducción de la transmisión viral cuando se logra la supresión virológica.

La TAR puede, sin embargo, ver limitada su eficacia cuando su inicio es tardío en el curso de la infección por VIH y/o por la aparición de toxicidad o de resistencia viral a los ARV, por lo que es relevante la individualización de la terapia de inicio y, de ser necesario, efectuar cambios de esquema terapéutico.(7)

En pacientes chilenos se ha demostrado eficacia virológica de la TAR y resultados inmunológicos comparables a los reportados en estudios clínicos y otros estudios de cohorte, con una expectativa de vida de 95% a 1 año y 89% a 5 años desde el inicio de la TAR, pese a que un alto porcentaje de pacientes iniciaba la TAR con enfermedad avanzada (8). En el estudio de evaluación del impacto de las TAR en PVVIH beneficiarias del Sistema Público de Salud, se demostró en 9.272 pacientes que la eficacia de la terapia ha ido en aumento en Chile en los últimos años y es máxima en pacientes que inician tratamiento antes de que se produzca un deterioro clínico e inmunológico extremadamente avanzado. La reducción de la mortalidad, que ocurre principalmente en los primeros meses de tratamiento en pacientes que inician TAR con enfermedad muy avanzada, se ha correlacionado con el inicio más oportuno de la TAR en Chile en los últimos años. En 2002 el 86,6% de los pacientes iniciaba TAR en etapa de SIDA clínico y/o inmunológico, mientras que en 2010 este porcentaje bajó a 47,3%, con el correspondiente aumento de la mediana de CD4 basal desde 113 células/mm³ en 2002 a 221 células/mm³ en 2010 (9).

La transmisión vertical (TV) del VIH, se define como aquella que ocurre de la madre al hijo durante la gestación, parto o lactancia y se ha observado una tasa entre 13 y 48% según diferentes estudios. Actualmente no se conoce con exactitud por qué algunos hijos de madres VIH (+) se infectan y otros no, pero se han identificado factores de riesgo y estrategias preventivas que permiten reducir la tasa de TV a menos del 2%. Los periodos de mayor susceptibilidad de la TV del VIH son el embarazo y el parto (con suspensión de lactancia materna, 35% y 65% de los casos respectivamente) y la lactancia (riesgo adicional de 14% hasta 29%). Se han identificado factores que aumentan el riesgo de TV, siendo la CV materna el principal factor independiente de riesgo de transmisión. Cargas virales menores a 1.000 copias/ml se asocian a tasas de TV significativamente más bajas, pero no existe un umbral con el cual se pueda asegurar que no habrá infección del feto o recién nacido (RN). Ciertas infecciones de transmisión sexual (ITS) también aumentan el riesgo de TV. De igual forma niveles bajos de CD4 maternos son un factor de riesgo de TV, independiente de la CV. (10,11,12,13)

En Chile, el primer protocolo de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH se implementó en 1996 e incluyó monoterapia con ZDV, para la embarazada, durante el parto y al recién nacido. En el año 2005, comenzó la implementación de la primera Norma de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH, que incluyó, ofrecimiento universal del test a las embarazadas, protocolo farmacológico a las gestantes VIH (+), con triterapia y a sus hijos/as, y sucedáneos de leche materna hasta los 6 meses de edad. (14)

En el año 2005, este protocolo con antirretrovirales (para el binomio madre-hijo), se incorporó en la Ley de Garantías Explícitas en Salud (GES) y a partir del año 2006, el examen de detección de VIH en la embarazada, se incluyó en el Examen de Medicina Preventiva. (14)

La tasa de la transmisión vertical del VIH, muestra un descenso notorio y sostenido a través del tiempo, pasando de una cifra cercana a 30% en el período previo a la implementación en 1996, del primer protocolo de prevención de la Transmisión Vertical (ACTG 076) a 1,6% observado en el año 2010, mediado por la aplicación del actual Protocolo de Prevención. (14)

La transmisión madre-hijo ha disminuido como vía de exposición, llegando en el período 2006-2010 a 0,7% en VIH y 0,6% en SIDA, del total de casos reportados. (14)

Desde 1987 fecha en que se notificó el primer caso pediátrico y hasta diciembre del 2011, se han diagnosticado 326 casos de niños/as nacidos/as de madres VIH positivas. (14)

En el año 2010, Chile, en el conjunto de los países de América Latina, suscribió el llamado de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la UNICEF, asumiendo el compromiso de disminuir la transmisión vertical del VIH a menos del 2% y disminuir la Sífilis congénita a menos del 0,5% por cada 1.000 nacidos vivos. En ambos casos, alcanzar estas cifras significa la eliminación de estos problemas de salud. Ésta es la "Iniciativa de Eliminación de la Transmisión Materno Infantil del VIH y la Sífilis en Latinoamérica". (14)

En el año 2011, el Ministerio de Salud, realizó una modificación al **Reglamento de la Ley del SIDA**, estableciendo que el examen de VIH en la embarazada se incluye entre los exámenes **rutinarios** que se realizan a esta población en control, ello con el fin de asegurar al máximo su realización como medida central para evitar la infección pediátrica.

1.2. Alcance de la Guía

Definición: La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) tipo 1 ó tipo 2, se caracteriza por una intensa replicación viral, principalmente en linfocitos y macrófagos. Los mecanismos inmunológicos permiten neutralizar los nuevos viriones y regenerar las células inmunes que se destruyen aceleradamente, lográndose un equilibrio entre la cantidad de virus circulante, carga viral (CV) y el sistema inmunológico, medido habitualmente como recuento de linfocitos CD4. De esta manera la persona infectada se mantiene asintomática, etapa A, sin embargo después de un período variable de tiempo se rompe este equilibrio, la CV comienza a aumentar y los recuentos CD4 declinan progresivamente. El deterioro inmunológico permite la aparición de diversas infecciones, clásicas y oportunistas, y tumores con lo que se llega a las etapas B y C (SIDA) y a la muerte en un tiempo variable de no mediar tratamiento (15).

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la Guía

Esta guía, basada en evidencia científica actualizada, contiene recomendaciones para la atención de adultos, para la prevención de la transmisión vertical, y de niños en capítulos separados. Incluye:

- Detección y diagnóstico de la Infección por VIH.
- Estudios basales y de seguimiento a personas con infección por VIH.
- Prevención secundaria y vacunas a personas con infección por VIH
- Inicio y cambio de terapia antirretroviral en personas mayores de 18 años con infección crónica por VIH, confirmada por el Instituto de Salud Pública (ISP), atendidos en los sistemas público y privado de salud chilenos, como asimismo para el monitoreo clínico y de laboratorio de estos pacientes.
- Manejo de los pacientes con fracaso de tratamiento, adherencia y resistencia
- Manejo de poblaciones especiales y pacientes con coinfecciones
- Manejo de la infección aguda por VIH.
- Prevención de la transmisión madre - hijo del VIH en embarazadas con infección confirmada por el ISP o bien detectada durante el embarazo o el parto mediante test rápidos sin confirmación por ISP.
- Atención a los niños y adolescentes con VIH SIDA, considerados desde el nacimiento y hasta los 17 años, 11 meses, 29 días, independiente de la vía de adquisición de la infección, a excepción de las adolescentes embarazadas.

Usuarios

Las recomendaciones contenidas en esta guía están dirigidas a los profesionales de la salud, responsables de la atención de las personas adultas y niños con infección por VIH: médicos, enfermeras, matronas, químico farmacéuticos, psicólogos, trabajadores sociales que se desempeñan en los centros de atención VIH del país. Respecto a la Prevención de la Transmisión Vertical, estas recomendaciones también están dirigidas a los profesionales de salud de Atención

Primaria, de las Maternidades y los centros de atención obstétrica ambulatoria, como también de los servicios de Neonatología.

1.3. Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de esta guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente. No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría adecuado investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

2. OBJETIVOS

Diagnosticar en forma precoz y oportuna la infección por VIH, con el propósito de facilitar el ingreso precoz a control y tratamiento antirretroviral de las personas con infección por VIH.

Detener la progresión de la enfermedad por VIH, disminuir la morbimortalidad por SIDA y enfermedades asociadas y mejorar la calidad de vida de los adultos que viven con VIH, mediante el acceso universal y oportuno a tratamiento con asociaciones de antirretrovirales de eficacia, durabilidad y seguridad probadas.

Disminuir la transmisión del VIH y el número de casos nuevos de infección mediante prevención secundaria y uso oportuno de terapia antirretroviral.

Disminuir la tasa de transmisión vertical del VIH, mediante el acceso universal del test VIH en la embarazada con información y educación previa y la aplicación de medidas farmacológicas y no farmacológicas de eficacia probada en la reducción de la transmisión, sin afectar las posibilidades terapéuticas futuras de la madre y del hijo.

Colaborar en el manejo integral de los menores de 18 años, que viven con VIH/SIDA en Chile, mediante la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada al VIH y la mejor calidad de vida de niños y adolescentes, restaurando y preservando la función inmune en forma duradera, suprimiendo la replicación viral hasta hacerla indetectable y duradera, minimizando las toxicidades relacionada con las drogas y manteniendo el crecimiento físico y desarrollo neurocognitivo normal.

3. RECOMENDACIONES

a. Diagnóstico y manejo no farmacológico

a1. Proceso diagnóstico

A nivel mundial se ha evidenciado un descenso de las tasas de nuevas infecciones, gracias a los programas de prevención y cambios de conducta de la población. Los antirretrovirales otorgan un beneficio adicional a la prevención. Además de mejorar la calidad de vida y disminuir las muertes relacionadas con el SIDA, actualmente hay evidencias que el tratamiento previene la transmisión del VIH al reducir la carga viral y, por consiguiente, el potencial de transmitir el virus. ONUSIDA informa que la combinación del acceso al tratamiento con las opciones de prevención a nivel mundial (6) (Nivel de evidencia 1), están consiguiendo reducir las nuevas infecciones por el VIH a niveles sin precedentes. Existen signos iniciales que indican que el aumento del acceso al tratamiento está contribuyendo a la aceleración del descenso de nuevas infecciones por el VIH. Los datos elaborados con modelos matemáticos sugieren que el número de nuevas infecciones es actualmente de un 30% a un 50% inferior de lo que hubiera sido si no se dispusiera de acceso universal al tratamiento para las personas seropositivas elegibles (1) (Nivel de evidencia 1). El efecto total que el tratamiento del VIH tiene en la prevención se percibirá dentro de uno a cinco años, ya que cada vez serán más los países hiperendémicos que alcancen altos niveles de cobertura. Sin embargo, un factor que limita el beneficio preventivo del tratamiento antirretroviral es que más del 60% de las personas que viven con VIH desconocen su estado serológico, lo que dificulta el acceso al tratamiento y a la atención en salud, a la vez que obstaculiza las iniciativas de prevención (1) (Nivel de evidencia 1).

La evolución de la mortalidad en Chile registra, en el periodo de 1990 a 2010, un total de 7.370 defunciones por SIDA, de las cuales el 87% corresponde a hombres. La tasa de mortalidad aumentó progresivamente hasta el año 2001, en que se observó la tasa más alta del periodo (3,6 por 100.000 habitantes), sin embargo en los últimos 7 años (2004-2010) la mortalidad por SIDA ha evidenciado un descenso llegando a 2,5 muertes por 100.000 habitantes. Este descenso está estrechamente relacionado con el acceso garantizado a TAR (2). El estudio de evaluación del impacto de TAR mostró un aumento de la sobrevida de las personas con terapia a 36 meses de seguimiento, desde 91,5% hasta 2007 a 96,5% en el 2010. El 34,9% de las personas que accedieron a tratamiento entre los años 2008-2010 lo hizo en etapa C, con medianas de CD4 de 144, 158 y 201 células/mm³, para los años 2008, 2009 y 2010 respectivamente. Lo anterior significa que a pesar del acceso garantizado a TAR, la efectividad de las terapias está mediada por la oportunidad, concentrándose el fracaso terapéutico y la menor sobrevida en los pacientes que ingresan tardíamente a control y tratamiento. Frente a la situación descrita, se considera necesario avanzar en el diagnóstico e

inicio precoz de tratamiento y la mantención adecuada de la TAR en personas viviendo con VIH. (Nivel de evidencia 2)

La Estrategia Nacional de Salud, en el objetivo estratégico N° 1 plantea “Disminuir la mortalidad por VIH/SIDA” y considera como metas llegar a tasas de mortalidad de 1,5 para el año 2015 y 1,2 por 100.000 habitantes para el año 2020 (16). Para ello, propone cuatro estrategias:

1. Aumentar la toma de examen de pesquisa de VIH.
2. Estimular el ingreso precoz a tratamiento.
3. Desarrollar un modelo de focalización y priorización en personas con riesgo de baja adherencia (abandono).

Acogiendo estas evidencias, el Ministerio de Salud comenzó a profundizar y ampliar las estrategias y líneas de acción para promover el aumento en el acceso al examen de detección de infección por VIH, especialmente en aquellas personas que por sus condiciones de vida, presentan mayor vulnerabilidad y mayor riesgo de la infección. A través del Decreto 45 del año 2011, se modifican algunos de los artículos del Decreto 182 relativos a la Ley del SIDA, justamente para facilitar la indicación y oferta del examen, se elimina la consejería pre test por profesional capacitado y se cambia por: “el médico cirujano o profesional de salud que indique a una persona un examen para detectar VIH y el equipo de salud del laboratorio clínico, en caso de que éste se solicite directamente allí, deben informarle en forma previa a la toma de muestra, sobre el VIH y su acción en el organismo, la implicancia de ser portador del virus, sus formas de infección, medios de prevención y tratamiento”. (17)

La epidemia de VIH en Chile, se presenta de forma concentrada, es decir, su transmisión sucede en grupos específicos de la población, con prevalencias mayores al 5% en poblaciones de más riesgo (como es el caso de hombres homo/bisexuales) y bajo 1% en mujeres embarazadas. Se caracteriza por transmisión predominantemente sexual (99% de los casos notificados en el quinquenio 2007-2011) y por presentar concentración en hombres adultos jóvenes entre 20 y 39 años, afectando mayoritariamente a personas con menores niveles de escolaridad (2). La prevalencia estimada de personas viviendo con VIH en Chile, para 2009, alcanza el 0,4% de la población general (0,3% - 0,5%). Ésto implica que existirían cerca de 50.000 personas infectadas con VIH, de las cuales un 97,5% corresponderían a mayores de 15 años. El grupo de hombres que tiene sexo con hombres concentra los niveles más altos de prevalencia estimada (10,4%) (18). En el estudio de Prevalencia de VIH asociada a comportamientos, realizado en población homosexual en el año 2009, sólo un 27,6% de los participantes declararon haberse realizado el examen VIH, demostrando que se requiere potenciar las estrategias que permitan la detección de las personas más afectadas por la epidemia (19).

El diagnóstico temprano en las distintas instancias de atención en salud facilita el ingreso precoz a la atención ambulatoria, tratamiento y prevención, por lo que se recomienda a los médicos y profesionales considerar en la hipótesis diagnóstica el VIH, cuando la sintomatología así lo amerita y en pacientes asintomáticos. En este contexto, en los establecimientos asistenciales, se debe propiciar el acceso y disponibilidad del examen VIH. Debe estar disponible para las personas que espontánea y voluntariamente lo soliciten, así como para dar respuesta a indicaciones médicas, cuando en el contexto de la atención clínica, el médico sospecha infección por VIH o SIDA. De las personas que adquieren VIH, un 40% - 90% experimentará síntomas de infección aguda y un número importante buscará atención médica, sin embargo a menudo no es reconocida la entidad clínica por médicos no especialistas, debido a la similitud de los síntomas con otras enfermedades virales. Adicionalmente se hace necesario reforzar el cumplimiento de normativas existentes que consideran la oferta del examen VIH en diferentes grupos de usuarios (20). (Nivel de evidencia 1).

- Embarazadas
- Mujer en trabajo de parto
- Recién nacido, hijo de madre VIH (+)
- Personas en control por comercio sexual
- Consultantes por infecciones de transmisión sexual o portadores de VHB o VHC
- Personas que ingresan al Programa de Tuberculosis
- Pacientes en diálisis
- Víctimas de violencia sexual
- Personal de salud expuesto a accidente corto punzante
- Donantes de sangre
- Donantes de órganos
- Morbilidad sugerente de patología asociada a VIH
- Consulta espontánea

Está establecido que este examen debe ser voluntario, confidencial y acompañado de información y orientación previa a su realización y consejería post test para entrega del resultado. El examen se puede realizar en el sector público en:

- Establecimientos de atención primaria
- Centros ambulatorios de especialidad
- Hospitales

El examen se puede realizar en el sector privado en:

- Clínicas
- Laboratorios clínicos
- Mutuales
- Centros médicos
- Fundaciones
- Hospitales clínicos universitarios

- Hospitales institucionales
- Organismos no gubernamentales (ONG) que cumplen con la autorización sanitaria para toma de exámenes.

Procesos relevantes para la detección, diagnóstico, control y tratamiento de la infección por VIH:

En la detección, diagnóstico, control y tratamiento de la infección por VIH se identifican tres procesos fundamentales, como se indica en el Anexo 3.

El proceso de atención, que sigue a las acciones realizadas al usuario - paciente o donante - a lo largo de la red de atención pública y privada.

El proceso de vigilancia epidemiológica, que corresponde a la recolección sistemática, el seguimiento, el análisis y la interpretación de los datos sobre eventos de salud (en este caso el VIH) o condiciones relacionadas, para ser utilizados en la planificación, implementación y evaluación de las acciones de salud, con el fin de lograr una acción de prevención y control más efectiva y dinámica en los diferentes niveles de control.

El proceso de planificación, desde el cual se asegura la instalación y desarrollo de los procesos de atención y vigilancia epidemiológica, permitiendo monitorear y evaluar la oportunidad y calidad de la atención en lo individual y el impacto sobre el curso de la epidemia de VIH/SIDA, en lo colectivo.

El proceso de atención clínica para la detección, diagnóstico, control y tratamiento del VIH/SIDA debe identificar las especificidades y considerar cada una de las probables puertas de entrada y los tipos de usuarios o grupos de interés que ingresan a través de ellas. Una de las premisas básicas para que una persona pueda realizarse el test de detección del VIH es el consentimiento. Supone considerar el impacto que el resultado tendrá en la vida del individuo, por lo cual debe ser una decisión personal tomada sobre la base de información consistente, actualizada y con evidencia científica. Se debe tener en consideración algunos elementos éticos y técnicos para que el proceso se realice de una manera que garantice el ejercicio de la ciudadanía y el respeto por la persona. Asimismo, es necesario que el sistema de salud resguarde los principios de confidencialidad de la información, confiabilidad del examen, eficacia en la referencia a los centros responsables de la atención y tratamiento, acceso oportuno a control y tratamiento, trato digno y servicios de calidad.

Así, en el proceso de diagnóstico confluyen los usuarios y el sistema de salud. Desde esta perspectiva, se trata de un proceso con responsabilidades compartidas, en el cual el sistema debe proporcionar el acceso oportuno al diagnóstico, la atención, control y tratamiento, y la persona debe comprometerse a retirar e informarse de los resultados de su examen, a asistir a los controles médicos y mantenerse adherente a los tratamientos. En este mismo marco y considerando la Ley de Deberes y Derechos de los usuarios del sistema de salud, la persona debe entregar información veraz acerca de su enfermedad, identidad y dirección.

Los casos VIH diagnosticados deben ser derivados para etapificación, control y tratamiento a los Centros de Atención VIH.

Se recomienda aumentar la oferta del examen de pesquisa de VIH. (Grado de Recomendación: A)

Los casos VIH diagnosticados deben ser derivados precozmente a los Centros de Atención VIH para etapificación, control y tratamiento, cuando está indicado. (Grado de Recomendación: A)

Se recomienda reforzar el cumplimiento de normativas que consideran la oferta del examen VIH en las siguientes situaciones. (Grado de Recomendación: A)

- Embarazadas
- Mujer en trabajo de parto, sin conocimiento del estatus VIH
- Recién nacido, hijo de madre VIH (+)
- Personas en control por comercio sexual
- Consultantes por ITS o portadores de VHB o VHC
- Personas que ingresan al Programa de Tuberculosis
- Pacientes en diálisis
- Víctimas de violencia sexual
- Personal de salud expuesto a accidente corto punzante
- Donantes de sangre
- Donantes de órganos
- Morbilidad sugerente de patología asociada a VIH
- Consulta espontánea

a2. Exámenes basales generales, serologías, CD4, CV y test de resistencia

El diagnóstico de infección por VIH se efectúa en Chile mediante la determinación de anticuerpos específicos contra el virus, mediante técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) y posterior confirmación por Inmunofluorescencia (IFI), Inmunoblot (LIA) o eventualmente Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR).

La evaluación inicial, clínica y de laboratorio, está orientada a determinar el estado de avance de la enfermedad y la necesidad de intervenciones terapéuticas, con el recuento de linfocitos T CD4 y el nivel de Carga Viral plasmática (CV), pero además es importante determinar la presencia de coinfecciones, comorbilidades y la existencia de factores de riesgo cardiovascular, todos ellos factores relevantes para decidir cuándo y con qué iniciar TAR así como el monitoreo de eventuales efectos adversos de la TAR. Los exámenes recomendados en la evaluación inicial y su periodicidad en los controles posteriores se muestran el Anexo 4 (21,22,23,24,25,26). (Nivel de evidencia 3) La etapificación de la infección por VIH se muestra en el Anexo 5.

La realización del test de resistencia a antirretrovirales en la evaluación inicial de pacientes vírgenes a tratamiento depende de la prevalencia de resistencia primaria en la población, recomendándose su uso rutinario cuando es superior al 5-10%. En la mayoría de las guías clínicas de países de alto desarrollo, se recomienda el test de genotipificación en pacientes sin exposición previa a ARV, hasta dos años después de la seroconversión. La indicación en pacientes con infección crónica es discutida. Es importante señalar que ha habido una tendencia a disminuir la resistencia primaria en países desarrollados, siendo en Europa de 8,5% en promedio (27). En Chile, existen tres publicaciones que no avalan el uso del test de genotipificación en pacientes sin exposición previa a ARV (28,29,30), mostrando tasas de prevalencia bajas, incluso cuando el test se realizó en pacientes con adquisición reciente, en que fue de 2,7% lo que no justifica realizar test de resistencia en pacientes naive a TAR en nuestro país en la situación epidemiológica actual. Sin embargo en situaciones especiales que hagan sospechar resistencia transmitida, se podrá considerar la realización del test. (Nivel de evidencia 2)

En pacientes en que se considera usar Abacavir, se debe solicitar el estudio genético del HLA-B*5701 cuya determinación previa reduce la probabilidad de presentar reacción de hipersensibilidad grave a este ARV (31). (Nivel de evidencia: 1) De la misma manera se debe considerar el estudio de tropismo viral sólo en casos en que se plantee el uso de antagonistas R5.

Se recomienda efectuar a todos los pacientes que ingresan a control como mínimo las siguientes determinaciones de laboratorio (Grado de recomendación A):

- . Hemograma y VHS
- . Glicemia
- . Creatininemia
- . Orina completa
- . Pruebas hepáticas
- . Estudio de lípidos (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos)
- . Recuento de linfocitos CD4
- . Carga viral VIH (CV)
- . VDRL o RPR
- . HBsAg y anticore para Virus Hepatitis B (VHB)
- . Serología para Virus Hepatitis C (VHC)
- . IgG *Toxoplasma gondii*
- . Serología para *Trypanosoma cruzii* (Enfermedad de Chagas)
- . PPD
- . Papanicolau (PAP) a todas las mujeres
- . Radiografía de Tórax

En la evaluación de los pacientes para inicio de TAR, se debe estudiar HLA-B*5701, si se considera el uso de Abacavir (Grado de recomendación: A).

Mientras el recuento de linfocitos CD4 se mantenga por encima de 500 células/mm³ sin TAR, no se recomienda la medición rutinaria de CV, la que sólo debe volver a solicitarse antes del inicio de terapia (Grado de recomendación: B)

No se recomienda la realización de un test de resistencia a ARV en pacientes que van a iniciar TAR por la baja prevalencia de resistencia transmitida en Chile. (Grado de recomendación: B)

Los pacientes que no cumplan con criterios para iniciar TAR deben ser monitorizados con recuentos de linfocitos CD4 cada 3 a 6 meses (Anexo 4). (Grado de recomendación: A)

Todos los pacientes deben tener un VDRL o RPR y HBsAg (excepto vacunados y anticore inicial +) al menos una vez al año y serología VHC según evaluación de riesgo (Grado de recomendación: B).

Todas las mujeres deben tener al menos un PAP anual (Grado de recomendación: A)

a3. Prevención secundaria

La pandemia VIH persiste en expansión en el mundo, con 2.500.000 nuevas infecciones el año 2011 (1). En Chile también hay incremento sostenido de nuevas infecciones VIH entre los años 1984 y 2011 (2). Más del 70% de los infectados VIH continúan sexualmente activos después de ser diagnosticados, manteniendo las mismas conductas de riesgo y la mayoría sin informar a su pareja sexual (32,33). Ésto hace necesario ampliar la prevención de la transmisión del VIH, incorporándola a las estrategias de prevención secundaria que realizan los equipos de atención a pacientes VIH, evitando la transmisión a sus parejas sexuales o con quienes comparten jeringas. La transmisión por drogadicción endovenosa es de muy baja presencia en Chile por lo que no se abordará en esta Guía (2). Las distintas intervenciones que deben realizar los equipos tratantes tienen cuatro objetivos:

1. Conocer si el paciente VIH ha informado a su(s) pareja(s) sexual(es) que ha(n) estado expuesta(s) al VIH; esto en la primera visita.
2. Hacer regularmente evaluación de conductas de riesgo de transmisión del VIH, ITS y embarazo.
3. Conocer regularmente en los controles del paciente la existencia de nuevas parejas expuestas.
4. Disponer de un departamento de salud o programa para referir a los pacientes que no han informado a sus parejas y organizar la información de la pareja, consejería y test de VIH en los expuestos(as).

Las estrategias con evidencia científica que deben implementar los equipos multidisciplinarios de los centros de atención de pacientes VIH son de tres tipos: conductuales, biomédicas y farmacológicas.

Estrategias Conductuales:

Evaluación de Conductas de Riesgo: al ingreso del paciente VIH al centro de atención, y regularmente en los controles posteriores, se deben evaluar conductas sexuales de riesgo, lo que debe incluir al menos lo siguiente (34,35) (Nivel de evidencia:1) estado y frecuencia de la actividad sexual, número y sexo de las parejas, estado serológico VIH de las parejas, tipo de actividad sexual (oral, vaginal, anal), uso de condón, interés por embarazo en la mujer, barreras para la abstinencia o correcto uso de condón, tales como uso de alcohol o drogas con sexo, desconocimiento del diagnóstico por parte de la pareja.

Estudios randomizados demuestran que hay intervenciones dirigidas a modificar conductas de riesgo que reducen la transmisión del VIH (36,37,38,39). (Nivel de evidencia: 1). Éstas se deben implementar en los centros de atención VIH para aplicarse en el control médico del paciente y ser reforzadas regularmente por todos los profesionales del equipo de salud Incorporan educación entregando información (cartillas, posters, videos) con mensajes preventivos a todos los pacientes. (Nivel de evidencia: 2).

Individualmente en el control médico cada paciente debe recibir consejería acortada y entrevista motivacional para discutir conductas sexuales y acordar modificaciones en conductas de riesgo, incluyendo uso de drogas o alcohol. Se debe hacer refuerzo positivo de conductas preventivas logradas por el paciente y referir a especialista los pacientes con patología psiquiátrica o adicciones.

Los centros deben facilitar la información del diagnóstico a la(s) pareja(s) sexual(es) (34). (Nivel de evidencia: 1). En 2008 el CDC generó recomendaciones para proveer atención a la(s) pareja(s) expuesta(s), lo que debe ser ofrecido al paciente VIH lo más pronto posible. La atención a la pareja incluye informarla de su exposición de riesgo, ofrecerle el test VIH y, si se detecta infección, incorporarlo(a) a control y tratamiento. La información a la pareja sexual expuesta la puede realizar: el servicio de salud, el infectado VIH, el infectado acompañado de un especialista del servicio de salud o estrategias combinadas en que el profesional de salud informa a la pareja cuando el infectado no lo hace en un plazo establecido. Una revisión sistemática de estudios de parejas sexuales de individuos infectados demuestra que se detecta infección por VIH entre 14-26% de las parejas testeadas y, en un estudio chileno, en el 20 a 31% (40). (Nivel de evidencia:1)

Estrategias Biomédicas:

Tratamiento de las ITS: prevenir y tratar las ITS es un pilar en la prevención secundaria de la transmisión del VIH .La prevalencia de ITS es alta en los pacientes con infección por VIH, con estudios que revelan que un 4.1% adquiere una nueva ITS en seguimiento de 2 años (41). Las

ITS más frecuentes son causadas por *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Papilomavirus humano (VPH) y *Trichomonas vaginalis*, además de la evidencia creciente de transmisión sexual de VHC en HSH infectados por VIH (42). La coexistencia de cualquier ITS facilita la transmisión del VIH, especialmente las lesiones ulceradas que aumentan la carga viral VIH en secreciones genitales (43). Estudios randomizados demuestran que tratar las ITS reduce la transmisión del VIH (44). Un problema es la dificultad diagnóstica ya que hasta 88% de las ITS son asintomáticas y sin embargo producen inflamación del tracto genital, como lo demuestra la presencia de citoquinas inflamatorias, facilitando también la transmisión del VIH. (45), (Nivel de evidencia:1).

Condón masculino: en pacientes con infección por VIH sin TAR el uso correcto de condón previene en un 85% la transmisión del VIH a la pareja no infectada en exposición vaginal o rectal (46), además de prevenir ITS como uretritis por clamidias, gonorrea, sífilis, infecciones por VPH, *Trichomonas vaginalis* y virus herpes simple, aunque los datos de este efecto son más limitados (47). En pacientes en TAR exitosa también se promueve el uso de condón. Estudios que demuestran el rol preventivo de la TAR en la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes también enfatizan el uso de condón en los participantes y 96% de los sujetos reportaron usarlo el 100% de las veces durante el estudio (48). (Nivel de evidencia: 1)

Circuncisión masculina: previene 50-60% de las nuevas infecciones VIH en el hombre circuncidado (35) en relaciones heterosexuales, pero la circuncisión masculina no ha demostrado efecto protector en la mujer. Los estudios en HSH tampoco han demostrado consistentemente un efecto protector de la circuncisión en el riesgo de adquirir VIH. (Nivel de evidencia: 1)

Disminución de la transmisión vertical: se debe monitorear embarazo en la mujer VIH en edad fértil para inicio oportuno del protocolo de prevención de transmisión vertical (ver Transmisión vertical del VIH).

Estrategias farmacológicas: datos recientes muestran el fuerte impacto de la TAR en la prevención de la transmisión secundaria del VIH (48). La TAR también disminuye la carga viral en las secreciones genitales (33). El estudio HPTN-052, en 1.763 parejas serodiscordantes, casi todas heterosexuales, con CD4 del caso índice entre 350-550 células/mm³, demostró reducción de la transmisión sexual del 96% (HR 0.04, IC95%, p<0.001) en el grupo con inicio temprano de TAR, con CD4 > 350 células/mm³. Un meta-análisis de Cochrane Collaboration concluye que la TAR es una potente intervención en la prevención del VIH-1 en parejas serodiscordantes con CD4 menor a 550 células/mm³ (límite superior de CD4 en la población estudiada) (49). (Nivel de evidencia:1)

Se debe incluir una evaluación de conductas de riesgo de transmisión en el primer y controles posteriores del paciente VIH, con la periodicidad que el equipo de salud estime necesario con un mínimo anual. (Nivel de evidencia: A-1)

Cada control del paciente VIH debe incluir la pesquisa de ITS (proctitis, uretritis, cervicitis), cuyo tratamiento reduce la transmisión del VIH. (Grado de Recomendación: A)

Los centros de atención deben distribuir material educativo (cartillas, videos, posters) con mensajes generales sobre conductas de protección del infectado VIH y las parejas sexuales. (Grado de Recomendación: B)

El control médico del paciente VIH debe incluir intervenciones de consejería acortada y entrevista motivacional para evitar o reducir conductas de riesgo de transmisión. (Grado de Recomendación: A)

El paciente con infección por VIH debe ser informado de los factores que influyen en la transmisión a la pareja y los métodos más efectivos para evitarla. (Grado de Recomendación: A)

Los centros deben disponer de un programa para referir a los pacientes VIH que no han informado de su condición a sus parejas y organizar la información de la pareja, consejería y test de VIH en los expuestos(as). (Grado de Recomendación: B)

En los pacientes que reportan persistentes conductas de riesgo o ITS recurrentes, el médico debe personalizar los mensajes para reducción de riesgo y referirlos a programas con intervenciones más extensas. (Grado de Recomendación: A)

Se deben identificar errores conceptuales del paciente en relación a la transmisión del VIH para corregirlos. (Grado de Recomendación: A)

En todas las mujeres se debe hacer *screening* para *Trichomonas vaginalis* y en las menores de 25 años para infección por clamidias. (Grado de Recomendación: B)

En la mujer en edad fértil se debe preguntar por posible embarazo en cada control médico y solicitar test de embarazo ante la sospecha, preguntar por interés en embarazos futuros o actividad sexual sin uso de anticonceptivo y en estos casos derivar a consejería y planificación familiar. (Grado de Recomendación: A)

Se recomienda el inicio de TAR en pacientes VIH con pareja(s) serodiscordante(s) con CD4 entre 350 y 550 cêls/mm³ para prevenir la transmisión heterosexual (Grado de Recomendación: A) y la transmisión sexual en HSH. (Grado de Recomendación: A)

La TAR indicada como prevención se debe complementar con las estrategias para cambios de conducta y el uso consistente de condón (Grado de Recomendación: A)

a4. Vacunas en personas con VIH

Las personas portadoras de infección por VIH tienen un riesgo aumentado de presentar algunas enfermedades potencialmente prevenibles con vacunas. Las inmunizaciones deben prescribirse lo más precozmente posible en el curso de la enfermedad por VIH, teniendo en cuenta que para lograr una buena respuesta inmune es recomendable vacunar con recuento de linfocitos T CD4 > 200 células/mm³. Algunos estudios han demostrado un aumento transitorio de la replicación viral y aumento de la carga viral secundario a una inmunización, sin embargo este evento no parece tener repercusiones en la progresión de la enfermedad.(50)

En general se sugiere vacunar de acuerdo a recomendaciones nacionales de población adulta sana. La justificación para planes especiales de vacunación en personas con infección por VIH está dada por la mayor frecuencia y/o gravedad de ciertas infecciones como:

- *Streptococcus pneumoniae*: que es más frecuente y puede adquirir mayor gravedad con enfermedad invasiva. Se recomienda una primera vacunación con la vacuna conjugada 13 valente seguida por la vacuna polisacárida 23 valente 8 semanas después, lo que se ha asociado a mayor respuesta, especialmente si el paciente tiene recuentos CD4 mayores de 200 células/mm³. En personas que ya estén vacunadas con vacuna 23 valente polisacárida debe evaluarse la indicación de asociar la vacuna 13 valente conjugada. Si se indica en estos casos debe ser al menos 1 año después de la 23 valente (51,52,53). (Nivel de evidencia: 2)
- Virus Papiloma Humano: las mujeres viviendo con VIH tienen mayor prevalencia de cáncer cervicouterino. Al menos 2/3 de estos cánceres invasores son atribuidos a los genotipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH). En la coinfección VIH-VPH hay persistencia del VPH y mayor progresión a cáncer cervicouterino. La prevalencia aumenta con bajos CD4 y CV elevadas. El VPH también se ha asociado a cáncer anal, orofaríngeo, vulvar y vaginal. Algunos serotipos son responsables también de los condilomas, que es la infección de transmisión sexual más frecuente en nuestro país. Se ha estudiado la respuesta inmune a la vacuna cuadrivalente en mujeres y niños viviendo con VIH, por lo que se recomienda su uso de rutina en niñas y niños de 11 a 12 años. Si no se han vacunado previamente, se recomienda la administración de 3 dosis de vacuna bivalente o cuadrivalente en mujeres entre 13 y 26 años y la administración de vacuna cuadrivalente en hombres no vacunados previamente entre 13 y 21 si no se ha vacunado antes (50,54,55). (Nivel de evidencia: 2)
- Virus Hepatitis B: los pacientes con infección por VIH tienen mayor riesgo de adquisición de VHB y también de mayor progresión a daño hepático crónico y carcinoma hepatocelular. Estudios nacionales demuestran una prevalencia más alta de este virus en personas con VIH, comparadas con la población general (9) y se ha observado que personas con infección VIH han presentado infección por virus de la hepatitis B estando previamente negativos, lo que revela la falta de protección en la actividad sexual. Se debe medir HBsAg y anticore de VHB (Anti HbC) antes de vacunar. Si ambos son negativos se

deben administrar 3 dosis de vacuna VHB, idealmente con medición de niveles de anticuerpos anti-antígeno de superficie para determinar adquisición de inmunidad. (Nivel de evidencia: 2)

- Vacuna Influenza: debe administrarse anualmente. (50) (Nivel de evidencia: 2)
- Vacuna Difteria-Tétanos: debe administrarse cada 10 años, considerando una dosis de Pertussis acelular.(50) (Nivel de evidencia: 2)

En personas con infección por VIH no se recomiendan en general las vacunas con virus vivo atenuado por el riesgo de desarrollo de la enfermedad, especialmente con recuentos CD4 < 200 céls/mm³. En casos de riesgo elevado de exposición a Fiebre amarilla, se puede considerar la vacunación en pacientes que tienen recuentos de linfocitos CD4 > a 200 céls/mm³. 56 (Nivel de evidencia: 2)

Las vacunas recomendadas en pacientes VIH+ son:

- Influenza: estacional (Grado de Recomendación: B)
- Difteria-Tétanos: cada 10 años. Agregar *Pertussis* acelular (DTPa) en una de las vacunaciones (Grado de Recomendación: B)
- *Streptococcus pneumoniae*: si no hay vacunación previa, administrar primero vacuna conjugada 13 valente y 8 semanas después vacuna 23 valente polisacárida (Grado de Recomendación: B)
- Virus Hepatitis B: realizar Ag superficie de Hepatitis B y anticore total. Si ambos exámenes son negativos: Vacunar con esquema de 3 dosis (Grado de Recomendación: A)
- Virus Papiloma Humano: en hombres y mujeres con infección por VIH menores de 26 años no vacunados previamente, se deben administrar 3 dosis de vacuna cuadrivalente (Grado de Recomendación: B)

No se recomienda en personas infectadas por VIH con recuento de Infocitos CD4 < 200 céls/mm³, la vacunación contra fiebre amarilla, por ser de virus vivo atenuado (Grado de Recomendación: A)

b. TAR de inicio en mayores de 18 años o sin fracaso previo

b1. Cuando iniciar TAR:

Diferentes estudios muestran un aumento progresivo de la eficacia de la TAR y la durabilidad de la supresión viral, junto con mejores perfiles de seguridad de los nuevos ARV (57,58). También ha surgido evidencia del beneficio de la TAR en la evolución de comorbilidades específicas a niveles más altos de CD4 (59). Ésto ha **llevado** a la recomendación en diferentes guías clínicas de iniciar TAR en etapas más tempranas de la infección (6,21,60). (Nivel de Evidencia: 2)

Cabe destacar que, en Chile y otros países de la región, un porcentaje importante de los pacientes se presenta tardíamente a atención y tratamiento, frecuentemente con recuentos

CD4 menores a 200 células/mm³, con o sin manifestaciones clínicas de etapa B o de SIDA (9). La mortalidad es mayor en estos pacientes a pesar del inicio de TAR de alta eficacia. Sin embargo la mayoría logra recuperación inmunológica y clínica, por lo que el inicio de TAR debe indicarse de inmediato. La elevada tasa de progresión a SIDA y muerte en pacientes con recuentos CD4 menores de 200 células/mm³ sin TAR y diferentes estudios de cohorte que muestran el impacto de las terapias en reducir la morbimortalidad en este grupo de pacientes, constituyen evidencia suficiente para recomendar el inicio de TAR en pacientes con CD4 inferiores a 200 células/mm³ y/o con síntomas de inmunodeficiencia (61,62,63). (Nivel de Evidencia:1) En el subgrupo de pacientes con recuentos inferiores a 100 células/mm³ al inicio de la TAR, hay una elevada mortalidad precoz pese al inicio de TAR. Aún así una proporción significativa de estos pacientes logra una adecuada recuperación inmune y accede a los beneficios de largo plazo de la TAR (64,65). En la Cohorte Chilena de SIDA, con 3.649 pacientes en TAR con seguimiento a 3 años se demostró un riesgo global de progresión a SIDA y muerte de 20% en pacientes que iniciaron TAR con recuentos CD4 inferiores a 100 células/mm³, en comparación con pacientes asintomáticos que lo hacían con recuentos mayores a 200 células/mm³. Cabe enfatizar la importancia de un diagnóstico oportuno de la infección por VIH para evitar que los pacientes sean detectados en etapa de SIDA clínico (etapa C) o inmunológico (CD4 menores a 200 células/mm³), lo que se asocia a elevadas tasas de mortalidad a pesar de TAR. Lo anterior se ha logrado sólo parcialmente en Chile en los últimos años, con una reducción de la proporción de pacientes que inician TAR en etapa C desde 47,9% en los años 2001 - 2004 a 34,9% los años 2008 - 2010.(9,65) (Nivel de Evidencia: 2)

Con frecuencia el inicio de TAR se difiere frente a enfermedades oportunistas activas, por la posibilidad de exacerbar las manifestaciones inflamatorias de la enfermedad como consecuencia de la reconstitución inmune. Estudios recientes ha demostrado que el inicio precoz de TAR durante el tratamiento de una infección oportunista se asocia a menor incidencia de progresión y muerte en TAR. (66,67,68,69,70,71). (Nivel de Evidencia: 1). Sin embargo el mejor momento para iniciar TAR en criptococosis meníngea y en meningitis tuberculosa no ha sido aún definido, por lo que en estos pacientes el momento de inicio de TAR debe ser analizado caso a caso. (Nivel de Evidencia: 3)

Algunas manifestaciones de la etapa B o C pueden presentarse con recuentos de CD4 por sobre el umbral de inicio recomendado, especialmente infecciones que no requieren inmunodepresión profunda, cánceres y enfermedades autoinmunes como la trombocitopenia. Estas situaciones también constituyen indicación de inicio de TAR. El panel reconoce que no todas las manifestaciones de etapa B traducen el mismo grado de inmunodeficiencia. (Nivel de Evidencia: 4)

El recuento de CD4 al inicio de la TAR es el factor individual más estrechamente asociado a progresión y muerte. Un estudio abierto randomizado conducido en Haití en pacientes con

CD4 inferior a 350 células/mm³, demostró el impacto negativo en progresión a SIDA y en mortalidad en el grupo de pacientes que difirió terapia hasta que los recuentos CD4 bajaron de 200 células/mm³ (72). Cabe consignar que la carga de infecciones concomitantes es mayor en este estudio que en el medio nacional. Si bien, la mayor reducción de la mortalidad por VIH/ SIDA se debe a la disminución de eventos de SIDA con el inicio de TAR por sobre 200 células/mm³, ha aumentado la importancia relativa de otras patologías entre las causas de muerte. En pacientes con recuentos CD4 superiores a 200 células/mm³, los eventos no oportunistas sobrepasan largamente las enfermedades oportunistas definitorias de SIDA (73,74) y el inicio precoz de terapia tiene un impacto favorable en prevenir estos eventos. Estudios observacionales con elevado número de pacientes y seguimientos prolongados han reportado mayor incidencia de varios tipos de cáncer estudiados en comparación con personas sin infección por VIH. La supresión viral con el inicio de TAR podría reducir el riesgo de linfoma en pacientes con CD4 mayores de 200 células/mm³. El estudio SMART confirmó en forma prospectiva que menos del 10% de las muertes en pacientes con infección VIH se debieron a progresión a SIDA predominando la mortalidad por cáncer, enfermedades hepáticas y eventos cardiovasculares en pacientes con interrupciones de terapia en rangos altos de CD4 (75,76). *(Nivel de Evidencia: 1)*

Diferentes estudios han demostrado el impacto directo del VIH en los marcadores de inflamación, coagulación y activación endotelial, como asimismo en el grosor de la íntima arterial y la dilatación mediada por flujo, que se acentúa a mayor compromiso inmune. El inicio de TAR controla estas alteraciones reduciendo significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares, a pesar del impacto de algunos ARV en el síndrome metabólico (77,78). *(Nivel de Evidencia: 1)*

La recuperación inmunológica que se logra al suprimir la replicación viral se acompaña de un aumento en los recuentos de linfocitos CD4 circulantes. Los pacientes que inician TAR con recuentos CD4 más altos alcanzan recuentos CD4 finales más elevados, lo que también constituye un argumento a favor del inicio más temprano de la TAR. Sin embargo la pendiente de recuperación es similar en todos los grupos y los beneficios clínicos de la TAR se observan aún con aumentos modestos de los recuentos CD4, en la medida que se logre la supresión completa de la replicación viral (79,80,81,82). *(Nivel de Evidencia: 1)*

Distintos estudios de cohortes colaborativas con gran número de pacientes han explorado los beneficios del inicio de TAR con recuentos de linfocitos CD4 por sobre 350 céls/mm³ y, en general, han demostrado que la morbilidad y riesgo de progresión a SIDA disminuyen mientras más precozmente se inicia la terapia, requiriéndose sin embargo un número importante de casos tratados para evitar un caso de progresión a SIDA. Estos estudios muestran también una tendencia a reducir la mortalidad con el inicio más precoz de la TAR, sin alcanzar diferencias significativas y reconociendo limitaciones que pasan fundamentalmente por la presencia de sesgos en las características basales y tipo de TAR, lo

que puede impactar en las diferencias observadas entre el inicio inmediato y diferido. Además, en los grupos con inicio diferido de TAR hay pacientes que alcanzan niveles de CD4 muy por debajo de $350 \text{ c\acute{e}ls/mm}^3$, contribuyendo a dificultar la identificación del momento óptimo de inicio. Los principales estudios observacionales ART-CC con 45.691 pacientes (3), HIV CAUSAL con 20.971 (84), CASCADE con 5.527 (85), COHERE con 75.336 (86) y NA-ACCORD con 6.278 (87) pacientes mostraron beneficio en análisis conjunto de progresión y muerte, con resultados discordantes en análisis exclusivo de muerte. En base a estos estudios las Guías DHHS (21) e IAS 2012 (60) han recomendado iniciar TAR en todos los pacientes, independiente del nivel de CD4, con distinta fuerza de recomendación si los CD4 están por debajo o por encima de $500 \text{ c\acute{e}lulas/mm}^3$. Sin embargo las Guías Británicas consideran que esta evidencia es débil para recomendar sobre 350 CD4 (88) y las Guías EACS (22) sugieren sólo considerar TAR en pacientes entre 350 y 500 CD4 en circunstancias especiales. Cabe consignar que algunos estudios han mostrado que los recuentos de linfocitos CD4 pueden caer más rápido de lo esperado en pacientes con niveles de CD4 entre 350 y $500 \text{ c\acute{e}lulas/mm}^3$ que no inician TAR, especialmente en aquellos con CV elevada (89), por lo que, en pacientes sin TAR en este rango de CD4, se recomienda control de linfocitos CD4 cada 3 ó 4 meses y la decisión individualizada de inicio de TAR. *(Nivel de Evidencia: 2)*

Algunos estudios prospectivos randomizados, diseñados con un objetivo diferente, como el estudio SMART, han mostrado aumento en la mortalidad en el subgrupo de pacientes sin tratamiento previo que difería el inicio de TAR hasta que los recuentos de linfocitos CD4 cayeran por debajo de $250 \text{ c\acute{e}lulas/mm}^3$ (75-90), no existiendo un análisis específico para el punto de corte de $350 \text{ c\acute{e}lulas/mm}^3$. El estudio HPTN 052 utilizó un criterio similar postergando el inicio de TAR en el grupo diferido hasta recuentos de CD4 inferiores a $250 \text{ c\acute{e}lulas/mm}^3$ y demostró una mayor incidencia de tuberculosis y otras morbilidades en el brazo con tratamiento diferido, sin diferencias en mortalidad (48). Este estudio confirmó el beneficio del inicio precoz de la TAR en la reducción de la transmisión del VIH en parejas serodiscordantes, mayoritariamente heterosexuales, aunque sus beneficios se han extrapolado a parejas homosexuales. *(Nivel de Evidencia: 1)*

Existe creciente evidencia del beneficio de la oferta del test diagnóstico, consejería en prevención secundaria y tratamiento antirretroviral en parejas serodiscordantes desde la perspectiva de la salud pública. Se estima que del total de personas con VIH en el mundo, el 50% tiene pareja estable serodiscordante y que una proporción significativa de las nuevas infecciones se adquiere de una pareja estable con VIH, principalmente por desconocimiento de su estatus serológico. El testeo debe ser recomendado, independiente de la decisión de iniciar TAR para la prevención de la transmisión. Existe también evidencia creciente del beneficio del testeo y tratamiento antirretroviral a poblaciones clave, como transgéneros, personas que ejercen el comercio sexual y usuarios de drogas intravenosas, que reduce el riesgo de transmisión, por lo que debe ser recomendada si la persona está en disposición de iniciar y adherir a tratamiento (91). *(Nivel de Evidencia: 1)*

En resumen la evidencia analizada confirma el beneficio de la TAR en reducir morbilidad y mortalidad cuando se inicia con recuentos de linfocitos CD4 por sobre las 250 células/mm³; reducción de progresión a SIDA cuando se inicia entre 200 y 500 células/mm³ requiriéndose tratar 34 pacientes para evitar un caso de SIDA sin beneficio demostrado en mortalidad y beneficios no probados cuando se inicia con más de 500 células/mm³. Sin embargo la presencia de manifestaciones de etapa B o C es indicación de inicio de TAR independiente del recuento CD4. Existen otras situaciones especiales en las cuales también es siempre recomendable iniciar TAR, independiente del recuento CD4 como son el embarazo, la coinfección con virus hepatitis B y C, la presencia de cánceres asociados o no a la infección por VIH que requieran tratamiento oncológico, la nefropatía asociada a VIH, las alteraciones neurocognitivas significativas, los individuos mayores de 50 años, la presencia de un elevado riesgo cardiovascular y en ciertas situaciones para prevenir la transmisión en parejas serodiscordantes.

Se recomienda el inicio de TAR a todos los adultos con infección crónica VIH que presentan alguna de las siguientes situaciones:

- Enfermedad oportunista de etapa C, independientemente del recuento de CD4 (Grado de Recomendación: A)
 - Con infección oportunista activa en tratamiento debe iniciarse precozmente la TAR (Grado de Recomendación: A-), con la excepción de meningitis por *Mycobacterium tuberculosis* o por *Cryptococcus neoformans* (Grado de Recomendación: B)
- Manifestaciones de etapa B, independiente del recuento de CD4. (Grado de Recomendación: A)
- Pacientes asintomáticos que tengan recuentos de linfocitos CD4 iguales o menores de 350 células/mm³ (Grado de Recomendación: A).
 - Con CD4 menor de 100 células/mm³, que son aquellos que presentan el mayor riesgo de progresión y muerte precoz, la TAR debe iniciarse precozmente (dentro de 7 días desde la indicación médica) (Grado de Recomendación: A)
- Pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos CD4 entre 350 y 500 células/mm³ (Grado de Recomendación B).
 - La decisión de inicio de TAR en estos pacientes debe ser individualizada, considerando la voluntad del paciente y proyección de adherencia a TAR
- Se recomienda el inicio de TAR independiente de CD4 en pacientes con una o más de las siguientes condiciones (Grado de Recomendación: A):
 - Embarazo
 - Coinfección VHB con HBsAg +
 - Coinfección VHC
 - Cáncer que requiera tratamiento oncológico inmunosupresor
 - Deterioro neurocognitivo clínicamente significativo
 - Nefropatías asociadas a VIH
 - Riesgo cardiovascular elevado
 - Mayores de 50 años
- Se recomienda considerar el inicio de TAR independiente de CD4 en pacientes con infección tuberculosa latente (Grado de Recomendación: C)

b2. Con qué iniciar TAR:

En Chile al año 2012 se encuentran disponibles 20 drogas antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH, de las cuales Estavudina (d4T), Indinavir (IDV) y Nelfinavir (NFV) ya no están recomendadas en esta guía. Los ARV se clasifican de acuerdo al mecanismo de acción mediante el cual impiden la replicación viral. Se encuentran entre los recomendados por esta guía 6 inhibidores de la enzima transcriptasa reversa (TR) de tipo nucleósidos y nucleótidos (INTR), Cuatro inhibidores de la enzima transcriptasa reversa no nucleósidos (INNTR), 5 inhibidores de la enzima proteasa (IP), 2 inhibidores de entrada, Maraviroc (MVC) inhibidor de CCR5 y Enfuvirtide (ENF) inhibidor de fusión, y 1 inhibidor de la enzima integrasa (INI), Raltegravir (RAL) (Anexo 6). Dos nuevos INI: Elvitegravir (EVG), en presentación coformulada con Tenofovir/Emtricitabina más Cobicistat como potenciador, y Dolutegravir (DTG) se encuentran en etapa de registro en el Instituto de Salud Pública, Las combinaciones de drogas antirretrovirales que han demostrado mayor eficacia son aquellas que combinan 2 INTR con 1 INNTR, con 1 IP o con 1 INI. Dentro de los INTR, las drogas más utilizadas como tratamiento inicial son Zidovudina (ZDV), Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF), Emtricitabina (FTC) y Lamivudina (3TC). Además existen asociaciones de INTR coformulados, como Zidovudina/Lamivudina, Abacavir/Lamivudina y Tenofovir/Emtricitabina. Lamivudina y Emtricitabina, además de TDF, comparten actividad antiviral sobre VIH y Virus de Hepatitis B. (6) *(Nivel de Evidencia: 1)*

La combinación ZDV/3TC es eficaz y segura (92,93), sin embargo los análogos de timidina (ZDV y d4T) pueden producir toxicidad mitocondrial en especial lipoatrofia, riesgo significativamente mayor con d4T que con ZDV. Zidovudina también puede producir dislipidemia, resistencia a la insulina, intolerancia gastrointestinal, anemia y neutropenia. Cuando existe neutropenia basal no debe utilizarse ZDV pero la existencia de anemia basal no contraindica necesariamente su uso (94), aunque obliga a una monitorización estrecha de los niveles de hemoglobina/ hematocrito luego del inicio de la TAR. *(Nivel de Evidencia: 1)*

La combinación ABC/3TC ha demostrado igual eficacia que ZDV/3TC, observándose un mayor aumento de linfocitos CD4 en el grupo ABC/3TC (95), sin embargo ABC tiene el riesgo de producir una reacción de hipersensibilidad grave, por lo que se recomienda efectuar la determinación de HLA-B*5701, que identifica el principal gen asociado a la reacción y permite predecir el riesgo de presentarla, antes de utilizar esta droga (31). Estudios iniciales de cohorte mostraron un mayor riesgo de presentar infarto agudo del miocardio durante los primeros 6 meses de TAR en pacientes que utilizaron ABC, pero en la revisión de estudios prospectivos previos y en un metanálisis de la FDA no se demostró asociación entre uso reciente ABC y riesgo aumentado de infarto (77,96,97,98). Se ha relacionado a ABC con elevación de marcadores inflamatorios cardiovasculares y aumento de la agregabilidad plaquetaria, sin embargo su relevancia clínica no parece significativa. La seguridad cardiovascular de ABC se analiza en el punto b4 de esta Guía. *(Nivel de Evidencia: 1)*

El estudio Gilead 934 demostró mayor eficacia virológica de la combinación TDF/FTC que ZDV/3TC con más sujetos en la rama ZDV/3TC que desarrollaron lipoatrofia de extremidades y anemia a las 144 semanas de seguimiento (99). (*Nivel de Evidencia: 1*) El estudio PEARLS confirmó que la mayor eficacia de TDF/FTC sobre ZDV/3TC en el análisis por intención de tratamiento obedece a la mayor tasa de discontinuación de ZDV por toxicidad hematológica, sin diferencias en la eficacia virológica por análisis de pacientes tratados (93). La combinación ABC/3TC mostró igual eficacia que TDF/FTC en el estudio HEAT, tanto con CV basales mayores como menores de 100.000 copias/ml, sin embargo el estudio ACTG 5202 mostró menor eficacia de la combinación ABC/3TC en pacientes con CV basales mayores de 100.000 copias/ml (100). Diferentes estudios de cohorte y la revisión de estudios randomizados de ABC/3TC no han demostrado que esta combinación tenga tasas mayores de fracaso virológico en pacientes con CV basal mayor a 100.000 copias/ml (95,101,102,103). Este panel considera que no hay evidencia definitiva para considerar que ABC tiene una potencia inferior a la de TDF en pacientes con CV basal > 100.000 copias/ml, sin embargo se requieren nuevos estudios prospectivos para confirmar la no inferioridad de ABC frente a TDF en estos pacientes. (*Nivel de Evidencia: 4*)

La tercera droga del esquema de TAR puede ser un INNTR, un IP y, en ciertos pacientes, un INI o un antagonista R5. Los INNTR disponibles en Chile son Nevirapina (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirina (ETR) y Rilpivirina (RPV). Nevirapina puede producir toxicidad hepática grave y reacciones de hipersensibilidad y en el estudio 2NN no alcanzó los criterios necesarios para demostrar no inferioridad con respecto a EFV (104). En la Cohorte Chilena de SIDA la eficacia de NVP fue menor a la de EFV con CV basales mayores de 100.000 copias/ml, al igual que lo demostrado en otros estudios (9). Rilpivirina también mostró menor eficacia que EFV con CV basal elevada, especialmente con recuentos de linfocitos CD4 menores a 50 células/mm³, pero un mejor perfil de seguridad en efectos adversos del SNC (105). Etravirina se estudió inicialmente en pacientes con fracaso previo de TAR y sólo recientemente se estudió su eficacia como esquema de inicio, demostrando similar eficacia y mejor perfil de seguridad que EFV (106,107). Efavirenz ha sido utilizado con éxito como primera línea de tratamiento antirretroviral, demostrando ser una droga segura y durable en el tiempo, con menor tasa de fracaso que otros esquemas de tratamiento (108). Varios estudios han mostrado que EFV tiene eficacia equivalente o superior a los IP. Efavirenz ha demostrado ser superior a IDV, LPV/r y NFV e igualmente eficaz que ATV/r (109,110). Sin embargo, EFV puede producir efectos adversos como exantema y toxicidad del sistema nervioso central, pudiendo esta última ser aguda o crónica, y una de las principales limitantes para su uso en mujeres, como se analiza en el capítulo d1. En el estudio ACTG 5142, en asociación con INTR, los pacientes tratados con EFV presentaron mayor lipoatrofia que los tratados con LPV/r y ambos tuvieron impacto negativo en el perfil lipídico. Además se ha asociado con malformaciones del tubo neural en primates, por lo que no se recomienda su uso en el primer trimestre de gestación y debe utilizarse con precaución en mujeres en edad fértil. Con excepción de ETR, los INNTR

presentan resistencia cruzada a la familia y tienen una baja barrera genética para el desarrollo de resistencia, existiendo un riesgo creciente de resistencia primaria a esta familia de antirretrovirales, el que puede ser relevante en mujeres que hayan recibido previamente NVP para prevención de transmisión vertical. En caso de iniciar TAR con un INNTR se recomienda utilizar EFV. En casos de toxicidad de SNC o contraindicación de EFV, se pueden utilizar otras familias o, de preferir un INNTR, NVP o RPV, con CV <100.000 copias/ml. Nevirapina puede ser una alternativa de inicio en mujeres en edad fértil o embarazadas con recuentos de CD4 menores a 250 células/mm³ si la CV es menor a 100.000 copias/ml. Cuando se inicia NVP, éste siempre debe ser utilizada en dosis creciente, comenzando con 200 mgs/día para aumentar a 200 mgs cada 12 horas después de esta fase de inducción/adaptación por razones farmacocinéticas y de toxicidad. (*Nivel de Evidencia:1*)

Los inhibidores de proteasa disponibles en Chile son Lopinavir/ritonavir (LPV/r), Saquinavir (SQV), Fosamprenavir (FPV), Atazanavir (ATV) y Darunavir (DRV). Ritonavir se utiliza como refuerzo del tratamiento con IP por ser un potente inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del citocromo p450 y la glicoproteína p, en dosis de 100 a 200 mgs/día, con lo que aumenta considerablemente los niveles plasmáticos de ATV, DRV, FPV, LPV y SQV, mejorando la farmacocinética de estos IP (IP reforzados o "boosted"), lo que se asocia a mayor eficacia virológica y disminución del riesgo de desarrollo de resistencia, pero también a mayor impacto metabólico (111). (Nivel de Evidencia: 1) En general se recomienda que la administración de un IP se acompañe de dosis bajas de RTV. Sólo ATV en dosis de 400 mgs/día y FPV en dosis de 1.400 mgs cada 12 horas pueden en situaciones especiales utilizarse sin "booster" si bien en general se prefiere su uso reforzado (112). La mayoría de los IP puede producir distintos grados de dislipidemia, intolerancia a la glucosa y lipoacumulación central, siendo el impacto metabólico y el incremento de riesgo cardiovascular las principales limitantes para su elección en primera línea. La intolerancia gastrointestinal y las interacciones medicamentosas también pueden dificultar el uso de IP. Además ATV puede producir hiperbilirrubinemia indirecta, colelitiasis y nefrolitiasis. En los casos en que se utilice ATV/r se requiere de un pH gástrico ácido para su disolución, por lo que se debe evitar el uso de drogas que aumenten el pH gástrico, en especial los inhibidores de la bomba de protones, que no deben utilizarse en dosis que excedan el equivalente a 20 mg de Omeprazol al menos 12 horas antes de ingerir el inhibidor de proteasa. ATV no reforzado no debe usarse concomitantemente con inhibidores de bomba de protones.(113) (Nivel de Evidencia: 1)

Existen varios estudios randomizados comparativos entre IP reforzados en pacientes vírgenes a tratamiento. El estudio CASTLE incluyó a 883 pacientes que fueron randomizados a recibir ATV/r o LPV/r, ambos en combinación con TDF/ FTC. A las 48 semanas no hubo diferencias significativas en eficacia virológica o inmunológica, pero los pacientes del grupo ATV/r tuvieron mas hiperbilirrubinemia indirecta y los del grupo LPV/r tuvieron niveles más elevados de colesterol y triglicéridos (110). En el estudio KLEAN, 878 pacientes fueron randomizados a recibir FPV/r (700/ 100 mgs dos veces al día) o LPV/r, ambos en combinación

con ABC/ 3TC. A las 48 semanas de seguimiento no hubo diferencias en eficacia virológica o inmunológica ni en la frecuencia de eventos adversos (101). En el estudio ALERT, 106 pacientes fueron randomizados a recibir ATV/r o FPV/r (1400/ 100 mg al día). A las 24 semanas no hubo diferencias en eficacia virológica o inmunológica (114). FPV presenta mayor grado de resistencia cruzada con DRV. En el estudio GEMINI, 337 pacientes fueron randomizados a recibir SQV/r (1000/ 100 mgs dos veces al día) o LPV/r. A las 48 semanas no hubo diferencias en eficacia virológica o inmunológica (115). En el estudio ARTEMIS con 689 pacientes vírgenes a tratamiento, Darunavir demostró no inferioridad y superioridad estadística respecto de LPV/r, comparando favorablemente en pacientes con CV basal > 100.000 copias/ ml y frente a baja adherencia (116,117), presentando además un mejor perfil de seguridad. En esquemas de inicio la dosis recomendada de DRV/r es de 800/ 100 en una toma diaria, estando ya disponible en Chile la presentación de 400 mgs. En caso de inicio de TAR con IP, los esquemas recomendados son ATV/r o LPV/r que han sido los más usados en Chile con eficacia durable en el tiempo. DRV/r en dosis diaria de 800/100 mgs es una opción de inicio de alta potencia y adecuado perfil de seguridad. *(Nivel de Evidencia:1)*

También se ha comparado ATV no reforzado con ATV/r, observándose que sin RTV y en dosis de 400 mgs/ día, ATV tiene menor impacto metabólico pero se asocia a una mayor tasa de fracaso virológico y desarrollo de resistencia que cuando se utiliza en asociación con RTV (112). Sin embargo, las estrategias de inicio con ATV reforzado y retiro posterior de RTV han mostrado eficacia sostenida en el tiempo y similar al uso reforzado (118). *(Nivel de Evidencia: 1)*

En un estudio prospectivo de 196 pacientes sin tratamiento previo, RAL demostró no inferioridad respecto de EFV (119, 120). El estudio STARTMRK con 563 pacientes ratificó la no inferioridad a 96 semanas, con superioridad respecto de EFV a la semana 192 con 76% versus 67% de eficacia. También mostró disminución más rápida de la CV, mayor recuperación de CD4 y menos efectos adversos. Los subanálisis por género, etnicidad, CV basal y coinfección confirmaron la no inferioridad de RAL (121,122). Elvitegravir, un nuevo INI en cuádruple coformulación con TDF/FTC y Cobicistat, un booster no IP, demostró no inferioridad con EFV (123,124) y, más recientemente DTG, INI con mayor barrera genética, también demostró eficacia en pacientes sin tratamiento previo (125). La elevada eficacia y perfil de seguridad de los INI han llevado a su utilización en terapias dobles acompañados de IP con resultados similares a los de la TAR convencional, en especial en asociación con LPV/r o DRV/r y pueden ser un esquema alternativo de inicio o cambio frente a toxicidad de INTR (126,127). *(Nivel de Evidencia: 1)*

Maraviroc fue utilizado como droga de inicio en el estudio MERIT sin demostrar no inferioridad respecto de EFV, pero con un muy buen perfil de seguridad. Sin embargo, en el análisis post hoc con medición de tropismo basal con método de sensibilidad expandida, demostró no inferioridad en pacientes con virus R5. En pacientes con virus genuinamente R5

y comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular o toxicidad previa, MVC es una alternativa de tratamiento (128). *(Nivel de Evidencia:1)*

Las coformulaciones, ZDV/3TC, ABC/3TC y TDF/FTC son recomendadas como opciones de inicio de TAR y la elección de una de ellas dependerá de la evaluación de cada caso individual, considerando la CV de inicio, el riesgo cardiovascular y las toxicidades de largo plazo que se analizan en el punto b4 de esta guía. La infección por VIH y el uso de ARV se asocia a osteopenia, especialmente con el uso de TDF, y a mayor riesgo de fracturas (129). Tenofovir puede producir disminución de la velocidad de filtración glomerular, especialmente cuando se asocia a inhibidores de proteasa, efecto ocasionalmente severo y/o irreversible, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal preexistente y se debe monitorizar la función renal en todos los pacientes que lo reciban (130) (Anexo 7). La intercambiabilidad de FTC con 3TC ha sido propuesta (131), sin embargo la evidencia que la avala es escasa y se ha reportado mayor riesgo de fracaso y resistencia con 3TC (132,133). Efavirenz, Atazanavir/r Lopinavir/r, Darunavir/r y Raltegravir han demostrado eficacia, seguridad y durabilidad del efecto. Existe por tanto una variedad de esquemas de inicio, debiendo evaluarse las características basales del paciente, comorbilidades, adherencia, factores metabólicos y riesgo cardiovascular para decidir individualizadamente el esquema de inicio más apropiado. En pacientes que reciben TDF/FTC/EFV se debe preferir la triple coformulación por simplicidad y adherencia (134,135). *(Nivel de Evidencia:1)*

Frente a toxicidades o limitaciones en el uso de los ARV recomendados como primera línea, Nevirapina (según CD4 basal), Rilpivirina, Fosamprenavir/r, Saquinavir/r y Maraviroc son alternativas de tratamiento. *(Nivel de Evidencia: 1)* Cuando estén autorizados para su uso en el país, los nuevos inhibidores de integrasa, EVG y DTG, podrán ser considerados dentro de las opciones de TAR de primera línea.

Se recomienda como esquema de inicio de TAR en pacientes sin exposición previa a ARV el uso de una combinación de 2 INTR y una tercera droga:

- 2 INTR:
 - Zidovudina y Lamivudina (Grado de Recomendación: A)
 - Abacavir y Lamivudina, previa determinación de HLA-B*5701 (Grado de Recomendación: A)
 - Tenofovir y Emtricitabina (Grado de Recomendación: A)
 - TDF con 3TC (Grado de Recomendación: B)
- Una tercera droga elegida en forma individualizada, pudiendo ser:
 - Efavirenz (Grado de Recomendación: A)
 - Atazanavir/ritonavir (Grado de Recomendación: A)
 - Lopinavir/ritonavir (Grado de Recomendación: A)
 - Darunavir/ritonavir (Grado de Recomendación: A)
 - Raltegravir (Grado de Recomendación: A)

Drogas alternativas por contraindicación o toxicidad de ARV de 1ª línea:

- Atazanavir no reforzado con Ritonavir con combinaciones de INTR que no contengan Tenofovir (Grado de Recomendación: A)
- Rilpivirina (sólo con CD4 > 100 cels/mm³ y CV < 100.000 copias/ml) (Grado de Recomendación: B)
- Nevirapina (si CD4 es menor a 250 cels/mm³ en mujeres y 400 cels/mm³ en hombres) (Grado de Recomendación: A)
- Fosamprenavir/ritonavir (Grado de Recomendación: A)
- Saquinavir/ritonavir (Grado de Recomendación: B)
- Maraviroc (con confirmación previa de tropismo viral R5) (Grado de Recomendación: A)

Esquemas sin INTR, tales como Raltegravir-Lopinavir/r o Raltegravir-Darunavir/r, pueden ser utilizados en situaciones especiales con toxicidades o contraindicación de INTR (Grado de Recomendación: B)

En pacientes que inicien TAR con TDF/FTC/EFV se debe preferir la triple coformulación por simplicidad y adherencia (Grado de Recomendación: A)

En pacientes con patología psiquiátrica grave se debe evitar el uso de EFV (Grado de Recomendación: A). Es contraindicación relativa para el uso de Efavirenz el tipo de trabajo del paciente y las mujeres en edad fértil, sexualmente activas, que no utilicen un método anticonceptivo confiable (Grado de Recomendación: B)

b3. Qué antirretrovirales o combinaciones no usar

En la actualidad, no se recomiendan terapias con 1 o 2 INTR solos, por su baja potencia en comparación con esquemas de alta potencia. Existe abundante evidencia que demuestra la elevada eficacia de las combinaciones de 3 ARV, usualmente 2 INTR con 1 INNTR, 1 IP o INI, en suprimir sostenidamente la replicación viral (62,63, 136). Antes del uso generalizado de las terapias con 3 drogas se utilizaron tratamientos con 1 ó 2 ARV con resultados modestos y transitorios en el control de la replicación, la recuperación inmune y la morbimortalidad (137). (Nivel de evidencia: 1)

Recientemente ciertos esquemas con 1 ó 2 ARV, 1 IP sólo o combinado con 1 INTR o con 1 INNTR, han demostrado eficacia virológica, similar o levemente inferior a la de los esquemas convencionales de 3 ARV, en pacientes sin tratamientos previos, sin embargo se ha observado mayor incidencia de efectos colaterales y mutaciones de resistencia (109) o persistencia de niveles bajos de replicación viral (138,139,140). También se ha estudiado la simplificación de TAR convencionales en éxito virológico a monoterapia con IP, sin que exista evidencia suficiente para recomendar su uso habitual como terapia de primera línea.

Entre los esquemas de primera línea también se ha evaluado el uso de combinaciones de 3 INTR (141), sin embargo la eficacia ha resultado inferior que la de los esquemas

convencionales, especialmente en pacientes con CV basales elevadas, por lo que su uso no se recomienda en la actualidad. (Nivel de evidencia: 1)

El uso de RTV en dosis completa de 600 mgs cada 12 horas no ofrece ventajas sobre otros IP y se asocia a menor tolerancia y más impacto negativo en el perfil metabólico. El uso de 2 IP ó 2 INNTR no ha demostrado similar eficacia a los esquemas convencionales y se acompaña con mayor frecuencia de efectos colaterales (104), por lo que su uso no es recomendado. (Nivel de evidencia: 2)

La utilización conjunta de 2 INTR análogos del mismo nucleósido ha demostrado mínimo efecto aditivo o efecto antagónico, además de perfiles similares de resistencia. Es el caso de la asociación de ZDV con d4T y de 3TC con FTC (142). La asociación de TDF y ddl tiene menor eficacia virológica (143,144), menor recuperación inmunológica y mayor toxicidad. Esta última está relacionada a interacciones que elevan los niveles de ddl, causando pancreatitis y acidosis láctica (145,146). Otra combinación de INTR que, en la actualidad no se recomienda es d4T-ddl que, a pesar de ser eficaz, se asocia a elevada toxicidad, especialmente mitocondrial con neuropatía periférica, pancreatitis y acidosis láctica (147). (Nivel de evidencia: 2)

El uso de ATV no reforzado con TDF como uno de los INTR no se recomienda, ya que TDF condiciona baja significativa de los niveles de ATV (Nivel de evidencia:3)

Actualmente no se recomienda la utilización de d4T o de IDV en los esquemas de TAR por su alto perfil de toxicidad. (6) (Nivel de evidencia: 2)

No se recomienda:

- El uso de mono o biterapias con INTR en el tratamiento de la infección crónica por VIH (Grado de Recomendación: A)
- El inicio de TAR con esquemas de 3 INTR (Grado de Recomendación: A)
- El uso de IP no acompañados de Ritonavir en dosis bajas, con excepción de Atazanavir en situaciones especiales (Grado de Recomendación: A)
- El uso de Ritonavir como ARV en dosis completa (Grado de Recomendación: A)
- El uso de 2 IP ó 2 INNTR en esquemas de primera línea (Grado de Recomendación: A)
- El uso de d4T o de Indinavir en los esquemas de TAR (Grado de Recomendación: A)

No se recomienda el uso de las siguientes combinaciones de INTR por toxicidad o menor eficacia (Grado de Recomendación: A)

- 3TC-FTC
- TDF-ddl
- d4T-ddl

No se recomienda el uso de las siguientes asociaciones de ARV por interacciones significativas (Grado de Recomendación: A)

- Etravirina - Atazanavir
- Etravirina - Fosamprenavir
- Tenofovir - Atazanavir no reforzado
- Efavirenz - Atazanavir no reforzado

b4. Cambios de TAR sin fracaso previo (cambios por toxicidad)

Efectos adversos han sido reportados para todos los antirretrovirales disponibles, constituyen la principal causa de mala adherencia a TAR y son más importantes que el fracaso virológico como motivo de suspensión o cambio de tratamiento (111) (Anexo 8a). En Chile el 18,9% (16,7% a 31,0% según el esquema usado) de los pacientes requiere cambio de TAR debido a toxicidad de las drogas ARV, constituyendo la razón de término de la primera TAR en el 44,9% de los pacientes que suspenden o cambian TAR. (9) En general se recomienda siempre la suspensión del ARV frente a toxicidades grado 3 ó 4 e individualizadamente con grados menores (111) (Anexo 8b). La toxicidad puede ser aguda o crónica, observándose las más graves principalmente en los primeros meses de tratamiento. Las principales toxicidades causantes de suspensión de tratamiento en Chile son la toxicidad hematológica, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad gastrointestinal (8). Factores como sexo, medicamentos concomitantes, abuso de alcohol y coinfección con virus hepatitis predisponen a ciertas toxicidades; las mujeres son más susceptibles a la toxicidad hematológica, hepática, cutánea y mitocondrial; los pacientes con abuso de alcohol o coinfección con virus hepatitis son más susceptibles a toxicidad hepática. También deben considerarse las interacciones entre ARV y con otras drogas como factores favorecedores de toxicidad(111).

Toxicidad hematológica, gastrointestinal, hepática, metabólica, cardiovascular, renal, ósea y muscular:

Toxicidad hematológica: Zidovudina puede producir anemia y/o neutropenia que habitualmente se presentan durante las primeras semanas de tratamiento. Se recomienda cambio a ABC o TDF.(111) (Nivel de evidencia:1)

Toxicidad gastrointestinal: Zidovudina y ddl pueden producir náuseas y vómitos con mayor frecuencia que otros INTR al inicio del tratamiento. Si persisten, debe considerarse cambio a otros INTR. Didanosina puede producir pancreatitis aguda, pero esta complicación es infrecuente. Los IP, especialmente en asociación con RTV, se asocian a náuseas, vómitos y/o diarrea con diferencias en el tipo de manifestación según el ARV y el sexo. En mujeres náuseas y vómitos son más frecuentes en cambio en hombres es más frecuente la diarrea.(111) (Nivel de evidencia: 1)

Hepatotoxicidad: La exposición prolongada a ddl se ha asociado a la aparición de hipertensión portal sin cirrosis hepática. Se ha descrito la aparición de esteatosis hepática en relación al uso de ZDV, d4T y ddl.(111) (Nivel de evidencia: 2) Nevirapina puede producir daño hepático agudo, que frecuentemente se asocia con exantema o síntomas de hipersensibilidad. El cuadro más grave es la insuficiencia hepática aguda asociada a NVP que se presenta con mucho mayor frecuencia en mujeres con recuentos de CD4 antes del inicio de NVP mayores a 250 céls/mm^3 (11% versus 1% con recuentos $<250 \text{ céls/mm}^3$) o en hombres con recuentos de CD4 $>400 \text{ céls/mm}^3$ (6% versus 2% con recuentos $<400 \text{ céls/mm}^3$) (148). Este hallazgo no ha sido corroborado por otros estudios y cuando NVP es usada en pacientes que ya han alcanzado la indetectabilidad con otra TAR, el nivel de CD4 no se ha correlacionado con riesgo de toxicidad (149,150,151). El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de náuseas, vómitos, mialgias, dolor abdominal, exantema en el 50 % de los casos y puede progresar a insuficiencia hepática fulminante con encefalopatía. Todos los IP, pero especialmente el Tipranavir (no disponible en Chile), pueden producir toxicidad hepática. Indinavir y Atazanavir pueden producir aumento asintomático de bilirrubina indirecta y, en el caso de ATV se ha descrito litiasis biliar.(6) (Nivel de evidencia: 1)

Dislipidemia: Todos los inhibidores de proteasa con la excepción de ATV sin RTV y los ITR (INTR e INNTR), excepto TDF y NVP, pueden producir elevación de niveles de lípidos séricos. (Nivel de evidencia: 1) Los IP se asocian con aumento de colesterol total y LDL y de triglicéridos. Los ITR producen predominantemente hipertrigliceridemia. Raltegravir y Maraviroc no se asocian con aumento en los niveles de lípidos séricos (152,153,154). El factor de riesgo conocido más importante es la presencia de dislipidemia antes del inicio de TAR. Cuando se observa esta complicación, se debe evaluar e intentar modificar los factores de riesgo cardiovascular con modificaciones en el estilo de vida: dieta, ejercicio y suspensión de tabaquismo cuando existe. Si no se logran cambios significativos en el nivel de lípidos, se debe adicionar terapia farmacológica. Si el riesgo cardiovascular es elevado o el manejo de la dislipidemia es difícil se debe considerar el cambio a ARV que no produzcan dislipidemia. En el caso en que predomine la hipercolesterolemia, se debe utilizar estatinas como Atorvastatina, Pravastatina o Rosuvastatina (Anexo 8c) y en caso de dislipidemia mixta, se recomienda el uso de Rosuvastatina, de mayor potencia y efecto también en triglicéridos. No se debe utilizar Lovastatina ni Simvastatina, porque los niveles plasmáticos de estos se elevan en forma considerable al utilizarlos en combinación con IP. Si no hay respuesta satisfactoria a estatinas, se debe considerar el uso de Ezetimibe y Acido Nicotínico. Si lo que predomina es la hipertrigliceridemia, se debe utilizar fibratos como Gemfibrozilo o Fenofibrato. Cuando se inician estas drogas se debe controlar la respuesta al tratamiento dentro de las siguientes 4-8 semanas con estudio de lípidos, pruebas hepáticas y niveles de CPK por el riesgo de rabdomiolisis asociado a estas drogas.

Resistencia insulínica/ diabetes mellitus: Los INTR ZDV, d4T y ddl pueden inducir resistencia a la insulina y ocasionalmente Diabetes mellitus (DM).(111) Los inhibidores de proteasa, con

la excepción de ATV, se han asociado con el desarrollo de intolerancia a la glucosa o DM (155) El factor de riesgo más importante es la presencia de hiperglicemia basal o historia familiar de DM. Se presenta luego de semanas o meses del inicio de TAR. Se manifiesta por los síntomas clásicos de la DM (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso) y se trata con dieta, ejercicio y terapia farmacológica cuando no hay respuesta a las medidas antes mencionadas. Se utiliza en primer lugar Metformina y si no hay respuesta se puede adicionar sulfonilureas o eventualmente cambiar a Insulina si es necesario. También se puede considerar el cambio de IP a un INNTR, RAL o MVC, como tercera droga del esquema antirretroviral. (111) .(Nivel de evidencia: 1)

Redistribución de tejido graso: La alteración más frecuente es la pérdida de tejido graso o lipoatrofia asociado al uso de los INTR d4T, ddl y con menos frecuencia ZDV. Es más frecuente cuando estos antirretrovirales se asocian a EFV que a IPs. Afecta al tejido adiposo de la cara, región temporal, extremidades y nalgas. Se presenta meses después del inicio de TAR y el manejo incluye cambio a drogas que no producen esta complicación como ABC, TDF, 3TC y FTC. No existen tratamientos farmacológicos específicos efectivos para esta complicación y, cuando existe disponibilidad, se pueden efectuar procedimientos cosméticos que consisten en la inyección de polímeros en las áreas de lipoatrofia. Con menos frecuencia puede aparecer acumulación de grasa en la región dorsocervical (“tungo”) y en mamas. El uso de IP y EFV se ha asociado con lipoacumulación visceral abdominal y desarrollo de síndrome metabólico, pero se ha planteado que en parte esta ganancia de tejido adiposo puede representar la “vuelta a la normalidad” de estos pacientes que reciben TAR exitosa y se comportan como la población general de la misma edad y sexo (156,157,158). (Nivel de evidencia: 2) En este caso se debe indicar dieta y ejercicio y tratar los factores de riesgo cardiovascular que se identifiquen.(111)

Acidosis láctica: Es consecuencia de toxicidad mitocondrial grave, debida a la inhibición de la ADN polimerasa gama mitocondrial por acción de INTR, especialmente d4T, ddl y mucho menos frecuentemente ZDV. Se asocia con esteatosis hepática y ocasionalmente con pancreatitis aguda. Se presenta meses después del inicio de TAR y se manifiesta por náuseas, vómitos, dolor abdominal, fatiga y baja de peso y puede evolucionar a un cuadro más grave con taquicardia, taquipnea, hiperventilación, ictericia, compromiso de conciencia y finalmente falla multiorgánica. Del punto de vista de laboratorio, existe aumento de niveles de lactato > 5 mmol/L, pH arterial y niveles de bicarbonato bajos, aumento de anion gap, enzimas hepáticas y bilirrubina y de amilasas y lipasa en pacientes con pancreatitis. Tiene una mortalidad de hasta un 50%. Las drogas ARV o combinaciones más frecuentemente asociadas con este efecto son d4T+ddl> d4T> ZDV> ddl. Ante la sospecha o confirmación diagnóstica del cuadro se debe ingresar al paciente a una unidad de cuidados intensivos para manejo y utilizar Tiamina y/o Riboflavina parenteral que pueden acelerar la recuperación del cuadro. No se recomienda la monitorización rutinaria de niveles de lactato luego del inicio de TAR. Raramente en pacientes que reciben d4T, puede ocurrir un cuadro de acidosis láctica

junto con debilidad neuromuscular ascendente que remeda a un síndrome de Guillain-Barré y que requiere suspensión inmediata de este ARV y medidas de apoyo similares a las mencionadas en el párrafo anterior (159). Estas y otras razones de seguridad han significado que d4T ya no sea considerado una opción de terapia en el país. (Nivel de evidencia: 2)

Enfermedad cardiovascular: Didanosina se ha asociado con un aumento del riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM) en el estudio D:A:D (77). Abacavir mostró igual tendencia en ese estudio, en el SMART y otros (78). Un meta-análisis reciente de todos los estudios presentados a la Food and Drug Administration no demostró esta asociación (98). Entre los IPs, el estudio D:A:D demostró que LPV, RTV e IDV se asocian con un aumento en el riesgo de IAM (160), a diferencia de ATV que no se asocia con riesgo aumentado de IAM o accidente cerebrovascular (ACV) (161). En pacientes con un alto riesgo cardiovascular, se debe evitar el uso de drogas ARV que puedan aumentar el riesgo de IAM o ACV, como ddl, LPV y RTV. También se debe considerar que los IPs SQV/r, ATV/r y LPV/r pueden inducir una prolongación del intervalo PR y SQV/r, puede también prolongar el intervalo QT (162). (Nivel de evidencia: 1)

Toxicidad renal y urolitiasis: Tenofovir puede producir disminución de la velocidad de filtración glomerular que se manifiesta por aumento de creatinina plasmática. El daño renal es de baja frecuencia y generalmente, pero no siempre, leve y reversible (130). También puede producir proteinuria, hipofosfatemia por aumento de la pérdida urinaria de fósforo, glucosuria y eventualmente hipokalemia y acidosis metabólica. El uso concomitante de IPs aumenta el riesgo de nefrotoxicidad. Indinavir y con mucho menor frecuencia ATV pueden producir formación de cristales y nefrolitiasis (163). Entre las futuras drogas a ser aprobadas en Chile, Cobicistat y Dolutegravir pueden producir un ascenso de los niveles plasmáticos de creatinina que no se debe a una disminución de la VFG, sino a una inhibición de la secreción tubular de creatinina. La VFG es subestimada como consecuencia de la elevación de los niveles plasmáticos de creatinina que producen estas drogas (164,165). (Nivel de evidencia: 1)

Osteopenia y osteoporosis: El uso de ARV se puede asociar con disminución de la densidad mineral ósea. Ello ocurre con mayor frecuencia con el uso de TDF. En grandes series se ha observado que los pacientes con infección por VIH en TAR tienen un mayor riesgo de fracturas que la población general. Sin embargo no se ha logrado establecer una asociación específica entre riesgo de fracturas y ARV específicos (166,167,168).

Miopatía y elevación de CPK: Zidovudina puede producir miopatía, que se manifiesta por debilidad muscular de predominio proximal (169). Raltegravir puede producir elevación de CPK, con o sin debilidad muscular. Ambas condiciones requieren de discontinuación del medicamento causal (170). (Nivel de evidencia: 1)

Reacciones de hipersensibilidad:

Prácticamente todos los antirretrovirales pueden asociarse a reacciones de hipersensibilidad, sin embargo los INNTR y el INTR ABC son lo que con mayor frecuencia producen este efecto adverso. Dentro de los INNTR NVP y con menor frecuencia EFV, pueden producir reacciones de hipersensibilidad cutáneas. Rara vez producen un síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica. Cuando aparece exantema por EFV o NVP, si éste es leve, se puede intentar manejo con antihistamínicos H1 ó corticoides, pero si persiste o progresa, se debe suspender la droga. La mayoría de los pacientes que desarrollan exantema con NVP no lo hacen con EFV, por lo que puede intentarse este cambio, pero no se recomienda probar NVP cuando ocurrió exantema con EFV (157).

La reacción de hipersensibilidad a ABC se ha sospechado en el 4% de la población chilena infectada con VIH y expuesta a la droga. Es un cuadro sistémico y grave que aparece como promedio a los 9 días del inicio de la droga y que se caracteriza por la aparición de fiebre, exantema, náuseas, vómitos, mialgias, diarrea, dolor abdominal y si no es reconocido y tratado a tiempo puede evolucionar al shock, distress respiratorio y eventualmente la muerte. Se asocia con la presencia del HLA-B*5701, por lo que se recomienda su determinación antes de iniciar ABC. Pacientes sin HLA-B*5701 no tienen riesgo de presentar esta reacción. El 2.2% de la población chilena es portadora del alelo HLA-B*5701 (171). En pacientes que han presentado una reacción de hipersensibilidad, la re-exposición desencadena el cuadro de inmediato y puede producir la muerte. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad con mucha menor frecuencia con FPV, DRV, ZDV, ddI, IDV, LPV/r, ATV, RAL y MVC. Darunavir tiene estructura química relacionada a sulfas y se han descrito reacciones de hipersensibilidad a DRV en pacientes alérgicos a sulfas.(111)

Toxicidad sobre el sistema nervioso central (SNC) y periférico:

Sistema Nervioso Central: El uso del INNTR Efavirenz se asocia en más del 50% de los casos con la aparición de somnolencia, insomnio, sueños vívidos, mareos, alteración de la capacidad de concentración y ocasionalmente síntomas depresivos, ideación suicida, alucinaciones o agravación de cuadros psiquiátricos pre-existentes. Los síntomas aparecen dentro de los primeros días desde el inicio y en la mayoría de los casos se atenúan o desaparecen dentro de 2 a 4 semanas. Los pacientes con mayor riesgo de presentarlos son aquellos con patología psiquiátrica de base o de raza negra (157). Se recomienda tomar la droga al momento acostarse y con estómago vacío lo que disminuye las concentraciones de la droga en plasma y SNC. Muy rara vez es necesario cambiar EFV por esta causa (157). Sin embargo hay pacientes en los que la toxicidad del SNC persiste en forma crónica, con alteración en la capacidad de concentración en el ánimo o el sueño, siendo necesario el cambio del ARV.(Nivel de evidencia: 1)

Sistema Nervioso Periférico: El uso de d4T y con menor frecuencia de ddl se puede asociar con la aparición de una polineuropatía periférica que aparece semanas a meses luego del inicio de TAR y que se manifiesta por adormecimiento y parestesias de pies pudiendo evolucionar a neuropatía dolorosa de pies y pantorrillas. Rara vez se comprometen extremidades superiores, puede ser muy invalidante y en ocasiones irreversible. Los factores de riesgo más importantes son neuropatía preexistente e infección avanzada por VIH. El tratamiento incluye el reemplazo de la droga causal por un ARV con menor riesgo de toxicidad mitocondrial y tratamiento farmacológico específico de ser necesario (172). (Nivel de evidencia: 1)

Se recomienda el monitoreo clínico y de laboratorio de la TAR según lo indicado en el capítulo a2 para la detección oportuna de eventuales reacciones adversas a uno o más de los ARV, especialmente en los primeros 6 meses de tratamiento (Grado de Recomendación: A)

Se recomienda el cambio del ARV causante o más probablemente causante de una reacción adversa grado 3 ó 4 (Anexo 8b) con o sin suspensión transitoria de la TAR según el tipo y gravedad del evento adverso. Reacciones adversas grado 1 ó 2 pueden ser seguidas y tratadas (Grado de Redcomendación: A)

Si la TAR está en fracaso virológico al momento de la toxicidad, según los criterios definidos en el capítulo c2, se recomienda la realización inmediata de un estudio de genotipificación para evitar la monoterapia secuencial (Grado de Recomendación: A)

No se recomienda el uso de Abacavir en pacientes sin determinación previa de HLA-B*5701 ó cuando éste es positivo por el riesgo de reacción de hipersensibilidad. En pacientes con reacción previa de hipersensibilidad a Abacavir, éste no debe volver a usarse por el riesgo de reacciones potencialmente fatales (Grado de Recomendación: A)

No se recomienda el uso de NVP en mujeres con $CD4 > 250$ células/ mm^3 y en hombres con $CD4 > 400$ células/ mm^3 por el riesgo de toxicidad hepática grave (Grado de Recomendación: A). Además todos los pacientes que inician NVP deben tener monitorización de pruebas hepáticas frecuentes hasta el 6º mes de tratamiento (Grado de Recomendación: A)

En pacientes en TAR que desarrollan síndrome metabólico, parcial o completo, se debe siempre recomendar cambios en estilos de vida. En caso de no ser suficientes para controlar los cambios metabólicos, se deben usar los tratamientos farmacológicos apropiados y considerar el cambio de los ARV de mayor impacto metabólico (dGrado de Recomendación: B)

Los ARV de menos impacto metabólico son TDF, 3TC, FTC en los INTR, Nevirapina en los INNTR, ATV no reforzado entre los IP, Raltegravir y Maraviroc (Grado de Recomendación: A)

En pacientes en TAR que presentan un evento cardiovascular agudo no se debe suspender y se debe ajustar la TAR para continuar con drogas de bajo impacto metabólico (Grado de Recomendación: B)

En pacientes en tratamiento con TDF que desarrollan una disminución de VFG bajo 60 ml/min se debe suspender TDF y evitar su uso futuro (Grado de Recomendación: A)

c. TAR en mayores de 18 años con fracaso previo

c1. Adherencia a TAR

No existe una definición única de adherencia a TAR universalmente aceptada. Parece adecuado definirla como la capacidad del paciente para implicarse correctamente en la elección, inicio y cumplimiento de la terapia, a fin de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral (173,174). Aquí se denomina adherencia incorrecta o no adherencia o baja adherencia, aquella que no es suficiente para lograr los objetivos terapéuticos. Con los actuales esquemas basados en IP reforzados (175), Efavirenz (176) o nuevas drogas como ETR, DRV y RAL (177) se considera adherencia incorrecta si no se cumple al menos 95% de la prescripción. La adherencia incorrecta es la primera causa de fracaso terapéutico, progresión de la enfermedad, aumento de la mortalidad (178,179,180,181,182) (Nivel de evidencia: 1) y desarrollo de resistencia a las drogas antirretrovirales (178). Sin embargo no es el único factor, ya que hasta un 23% de los pacientes con adherencia casi plena desarrolla mutaciones de resistencia (183) y existen diferencias en función de las familias de ARV. Es así como el desarrollo de resistencia es rápido en el caso de los INNTR, a diferencia de los IP reforzados (184). La adherencia incorrecta tiene impacto en la salud pública por cuanto lleva a un aumento de la resistencia primaria y menor respuesta a los esquemas de inicio (185), con el consiguiente aumento de los costos. La adherencia incorrecta se expresa en variados modos de incumplimiento, como no tomar el número de dosis indicadas o tomar menos de la dosis, de todos o alguno de los ARV, interrumpir terapia los fines de semana, incumplimiento de los horarios indicados o de algunas especificidades de la prescripción como la relación de la terapia con los alimentos o la refrigeración de algún ARV. (Nivel de evidencia:1)

Existe evidencia que muestra que entre 20% y 50% de pacientes en TAR presenta una adherencia incorrecta (178). En Chile 36% de los pacientes en control en hospitales públicos presentaron adherencia incorrecta según un estudio de CONASIDA en el año 2002 (186). Hay consenso entre expertos que las estrategias para promover y monitorear la adherencia deben incorporarse al cuidado habitual de los pacientes y quedar establecidas en las guías de tratamiento antirretroviral para los equipos tratantes multidisciplinares (21,22,173,187,188). Son variados los factores que influyen en la adherencia (189) y pueden agruparse en aquellos propios del paciente, del esquema terapéutico, del proveedor (equipo

asistencial y sistema de salud). Los factores más reconocidos asociados con adherencia incorrecta se muestran en el Anexo 9a.

Métodos para evaluar la adherencia a TAR:

No existe un estándar para medir adherencia y son varios los métodos que se utilizan (6,190,191,192): evaluación del profesional de salud, autocuestionario aplicado al paciente, conteo de tabletas en farmacia, control médico o visita domiciliaria, monitoreo de retiro de medicamentos en farmacia, monitoreo con pastilleros electrónicos (MEMS) y medición de concentración plasmática de ARV. La evaluación del profesional de salud no es un buen método porque sobrestima la adherencia. El conteo de tabletas exige tiempo y personal por lo que no es aplicable de rutina pero es útil en grupos específicos de pacientes con sospecha de adherencia incorrecta (193). Los pastilleros electrónicos y la medición de niveles de ARV son los métodos más objetivos pero por su alto costo y dificultades en la implementación se reservan para investigación. El autocuestionario es el método más utilizado en la práctica clínica por su bajo costo, fácil aplicación y escaso requerimiento de tiempo del personal de salud. Evalúa adherencia en periodos cortos (últimos 7 días, últimos fines de semana) y máximo los últimos 3 meses, por lo que se recomienda aplicar en cada control del paciente, incluso mientras espera ser llamado a consulta médica. Si bien sobrestima adherencia es muy confiable en detectar adherencia incorrecta (192). Uno de los cuestionarios validados es el SMAQ (Simplified Medication Adherence Questionnaire) con sensibilidad de 72%, especificidad de 87% y VPP de 87% en la detección del paciente con adherencia incorrecta al compararlo con MEMS; no adherente en SMAQ equivale a <90% de dosis por MEMS (194) (Anexo 9b). El Registro del retiro de medicamentos en farmacia es un método que tiene buena correlación con los resultados virológicos y aceptable especificidad y sensibilidad (195) y sus limitaciones son que retiro de medicamentos no es sinónimo de cumplimiento y que requiere entrega de medicación centralizada con registro pormenorizado, idealmente informatizado. Existe asociación significativa con adherencia $\leq 58\%$ por este método y falla virológica (196). (Nivel de evidencia:2)

Estrategias para optimizar la adherencia:

Numerosas estrategias para optimizar la adherencia han sido investigadas en estudios randomizados controlados y evaluadas en revisiones y meta-análisis, constituyendo buena evidencia científica. Incluyen estrategias educativas, estrategias basadas en teorías psicológicas, diseño del esquema de TAR y manejo de los efectos adversos, tratamiento de las comorbilidades, construcción de una buena relación paciente - equipo de salud, fortalecimiento de redes de soporte social, herramientas de apoyo y terapia directamente observada. Las estrategias educativas son la intervención más frecuente y sencilla, pero

requieren adecuar la entrega de información al nivel educacional y la capacidad de comprensión del paciente y deben reforzarse por todos los profesionales del equipo y con material escrito y visual como cartillas (197). Las técnicas de apoyo psicoeducacional son intervenciones dirigidas a motivar al paciente para lograr adherencia, requieren un mínimo entrenamiento del profesional que la realiza e idealmente, pero no exclusivamente, un psicólogo. (Nivel de evidencia:1)

La elección del esquema de TAR es muy importante para la adherencia. Hay evidencia que esquemas de administración una vez al día (QD) y con menos número de tabletas o favorecen la adherencia (198,199,200) La coformulación de fármacos simplifica la TAR e impide la adherencia selectiva a una droga reduciendo la selección de resistencias por monoterapia encubierta (201), pero no existe evidencia suficiente para asegurar mejor cumplimiento con tratamientos de una toma respecto de 2 tomas diarias (173), si no se combina con otras intervenciones para favorecer la adherencia. El manejo de los efectos secundarios y reacciones adversas de los medicamentos es especialmente relevante en los pacientes que inician TAR asintomáticos, pudiendo perder la motivación para adherir. Los pacientes deben conocer los posibles efectos secundarios en forma previa al inicio de un nuevo esquema (198) y ser estimulados a buscar atención médica frente a efectos secundarios y facilitárseles el acceso, aportándole un número telefónico donde pueda consultar al equipo de salud en caso de molestias o temores en relación a los medicamentos. En la Cohorte Chilena de SIDA se observó mayor tasa de abandonos en pacientes que iniciaban su primera TAR asintomáticos (9). De la misma manera, el tratamiento de las comorbilidades previo al inicio de TAR, especialmente el abuso activo de sustancias o alcohol o de patologías psiquiátricas como depresión, mejora la adherencia (202,203), pero con frecuencia la depresión es subdiagnosticada y subtratada. Comorbilidades como hepatitis C, tuberculosis, enfermedad cardiovascular, diabetes, etc., pueden asociarse con adherencia incorrecta por la complejidad que implica manejar más de un tratamiento, la suma de efectos secundarios o interacciones de medicamentos (198). (Nivel de evidencia: 1)

La buena relación paciente-equipo asistencial, basada en la confianza y satisfacción del paciente con el equipo asistencial se asocia significativamente con mejor adherencia (204). Una efectiva relación paciente-equipo asistencial se caracteriza por la continuidad, interacción y comunicación, haciéndole partícipe en las decisiones y considerando su contexto social y estado de salud físico y psicológico (198). Las redes de soporte social deben ser estimuladas, incluyendo miembros de la familia o amistades que puedan apoyar al paciente en tomar sus medicamentos. El soporte focalizado en la pareja serodiscordante ha demostrado mejorar la adherencia (205).(Nivel de evidencia:1)

Finalmente la utilización de algunas herramientas, como mensajes de texto recordatorios (206,207) y las terapias directamente observadas mejoran la adherencia a TAR, aunque estas

últimas son difíciles de implementar en escenarios diferentes de recintos de reclusión (208).(Nivel de evidencia: 1)

En cada paciente debe explorarse la existencia de factores que puedan afectar la adherencia para intervenirlos antes de iniciar TAR y luego permanentemente (Grado de Recomendación: A)

La adherencia incorrecta a TAR en ningún caso puede denegar su acceso a TAR (Grado de Recomendación: A)

Se recomienda combinar al menos dos métodos de fácil implementación para evaluar adherencia, especialmente cuestionario validado y registro de farmacia (Grado de Recomendación : A)

La adherencia puede ser variable y debe ser monitorizada permanentemente (Grado de Recomendación: A)

Las intervenciones psicoeducativas deben combinarse en un plan personalizado, ya que la adherencia tiende a decaer en el tiempo (Grado de Recomendación: B)

c2. Definición de falla virológica, viremia de bajo nivel y residual

En la actualidad, la mayoría de los pacientes en TAR logra eficacia virológica con CV indetectable en forma sostenida (209) . En la Cohorte Chilena de SIDA más del 75% de los pacientes tiene CV < 400 copias/ml a 3 años, aún en casos con CV basal elevada que pueden tardar más en hacerse indetectables. Sin embargo los pacientes que fracasan en lograr una supresión sostenida de la replicación viral constituyen un problema clínico relevante por estar más expuestos a deterioro inmunológico, progresión clínica y muerte.(9) (Nivel de evidencia:2)

La tasa de fracaso de la primera TAR reportada en estudios clínicos y estudios de cohorte varía desde un 5% a más de un 30%, dependiendo de los ARV utilizados, el tiempo de seguimiento y el criterio de fracaso. En Chile la tasa de fracaso a una mediana de seguimiento de 3,6 años es de un 17,4% (210). La probabilidad de fracaso es mayor en las terapias subsiguientes (211), por la reducción de las posibilidades terapéuticas que implica la frecuente aparición de resistencia viral en ellos, sin contar el riesgo potencial de transmisión de virus resistentes a ARV. El desarrollo de nuevos ARV y nuevas familias de drogas que actúan en blancos virales distintos de los clásicos, ha incrementado las posibilidades de construir esquemas de tratamiento que logren supresión viral completa en estos pacientes, con la consiguiente recuperación inmunológica y clínica. (Nivel de evidencia:2)

Es importante por tanto definir el fracaso virológico, considerando que en seguimientos exhaustivos de CV en pacientes en TAR exitosa se ha demostrado que aproximadamente el 30% de ellos presenta episodios de viremia detectable, generalmente de bajo nivel y transitoria, que no se asocia a resistencia a ARV ni a deterioro inmunológico o clínico y que no constituye fracaso de la TAR (212). No existe consenso en el nivel de CV detectable en TAR que defina fracaso virológico. Los criterios más frecuentemente usados consideran 2 CV > 50 copias/ml como falla virológica (22,60,114,115,116,121,123,124,125,,), otros establecen el límite en 200 copias/ml en 2 CV consecutivas (21,109), y otros en 400, 1.000 copias/ml o más (213,214,215).(Nivel de evidencia: 3) Sin embargo es claro que se requieren 2 mediciones en meses diferentes con CV detectable para considerar fracaso por cuanto es frecuente encontrar cargas virales aisladas mayores de 50 copias y aún mayores de 1.000 copias/ml que vuelven a ser indetectables en la siguiente medición, probablemente por variaciones en el nivel de adherencia a TAR.

El fracaso virológico siempre debe ser confirmado con una segunda CV detectable para no confundirlo con la frecuente ocurrencia de estos episodios de viremia transitoria ("blips"). El manejo óptimo de la falla virológica requiere realizar estudios de resistencia viral y el nivel de ARN viral en sangre necesario para poder efectuar los estudios convencionales de genotipificación es de 1.000 copias/ml por lo que cargas virales sobre este nivel constituyen un límite razonable para la definición de fracaso virológico y la realización de estudios de resistencia.(Nivel de evidencia:3)

El fracaso virológico así definido puede ocurrir en forma primaria, vale decir cuando no se logra la supresión de la replicación y hay CV repetidas mayores de 1.000 copias/ml a los 6 meses de TAR o a los 9 a 12 meses cuando la CV basal es mayor de 100.000 copias/ml, o bien en forma secundaria, cuando reaparece CV > 1.000 copias/ml después de haber logrado la indetectabilidad. La mantención de una terapia en fracaso se asocia definitivamente a la acumulación de nuevas mutaciones de resistencia a las distintas familias de ARV con la consiguiente reducción de las opciones terapéuticas futuras y también se ha asociado a mayor mortalidad (216). Asimismo la adición de una sola droga activa o el cambio de un ARV por toxicidad en un esquema en fracaso constituye monoterapia secuencial y facilita la aparición de resistencia.

Los pacientes que presentan CV entre 50 y 1.000 copias/ml deben repetir una CV en 30 a 60 días. Más del 70% logra nuevamente una CV < 50 copias/ml y cerca de un 10% progresa a fracaso virológico pero alrededor de un 20% de los pacientes mantiene viremias 50 y 1.000 copias/ml. Recientemente se ha demostrado que en estos pacientes con viremia de bajo nivel se acumulan mutaciones de resistencia, especialmente si están recibiendo INNTR, hay una mayor probabilidad de fracaso propiamente tal, aumento de marcadores de inflamación y muerte (217,218,219,220). (Nivel de evidencia: 1) La viremia de bajo nivel ocurre con más

frecuencia en pacientes que reciben IP pero se asocia a mayor probabilidad de acumular mutaciones de resistencia y evolucionar al fracaso en los que reciben INNTR. En estos pacientes se deben extremar las intervenciones de refuerzo de la adherencia y evaluación de efectos adversos de la TAR y monitorizar cada 30 a 60 días la CV. Las estrategias de intensificación de TAR no han dado resultados satisfactorios, pero ajustes en los horarios de toma de medicamentos, el refuerzo con RTV si está recibiendo un IP no reforzado y la revisión de fármacos concomitantes que puedan ocasionar interacciones medicamentosas deben realizarse en cada visita. Con la incorporación nuevas técnicas de estudio de resistencia, estos pacientes podrán efectuarse un estudio de genotipificación viral y manejarse como fracaso virológico.

Las técnicas actualmente en uso en el país permiten detectar viremia residual en pacientes con menos de 50 copias/ml. No existen estudios que demuestren un impacto negativo de la viremia residual en los resultados de la TAR y el beneficio inmunológico y clínico de la TAR ha sido avalado por una extensa evidencia científica en pacientes que logran suprimir la replicación a menos de 50 copias/ml, por lo que ajustes o intensificación de TAR no están recomendados. Sin embargo es conveniente un monitoreo más frecuente de la CV y el refuerzo periódico de la adherencia.

Se recomienda considerar fracaso virológico, la presencia de 2 CV consecutivas > 1.000 copias/ml (Grado de Recomendación: B)

En pacientes con CV detectable menor a 1.000 copias, se debe controlar la CV en 30 a 60 días (Grado de Recomendación: B):

- Si persiste viremia de bajo nivel se debe mantener un monitoreo frecuente de la CV, reforzar adherencia, evaluar toxicidad o interacciones medicamentosas en cada visita (Grado de Recomendación: B)
- Se debe intentar la realización de estudio de resistencia viral en caso de viremia de bajo nivel persistente, especialmente si el paciente recibe INNTR, para efectuar los cambios de TAR en caso de resistencia de acuerdo a las recomendaciones previas (Grado de Recomendación: B)
- En pacientes con CV entre 20 y 49 copias/ml, no existe evidencia para hacer recomendaciones, excepto en lo referente al monitoreo frecuente y refuerzo de adherencia.

c3. Uso de test de resistencia y de tropismo viral

La resistencia a ARV es una de las principales causas de fracaso virológico en pacientes en TAR, la que está definida por la aparición de mutaciones a nivel del gen pol, específicamente a nivel de la transcriptasa reversa, de la proteasa, y de la integrasa viral. Estas mutaciones,

determinan una reducción en la susceptibilidad de la cepa viral del paciente a los antirretrovirales, comparado con la cepa salvaje sin mutaciones. La emergencia de resistencia es un fenómeno irreversible y aditivo, por lo que es de gran relevancia considerar el historial de ARV del paciente antes de decidir un cambio terapéutico, ya que las mutaciones se van acumulando, aun cuando no se expresen en el último estudio genotípico. La acumulación de resistencia a múltiples clases de drogas puede dejar al paciente sin opciones de terapia efectiva, llevando a progresión de la enfermedad y muerte (216). (Nivel de evidencia:2)

Las mutaciones de resistencia aparecen frente a la presión selectiva de drogas, y permanecen en la población viral. Los tests genotípicos de resistencia habituales detectan mutaciones si están presentes en más del 20% de la población viral. Cuando la presión de las drogas es discontinuada, predomina la cepa salvaje con mayor capacidad replicativa, con lo que las mutaciones pueden representar menos del 20%, y no ser detectadas por los estudios de genotipificación. Al reinstalar la terapia con las drogas previamente usadas, o con drogas con resistencia cruzada con ellas, se produce una rápida reaparición de las cepas mutantes y el fracaso de la TAR. El test de genotipificación es un ensayo basado en la amplificación genética, mediante PCR, de las regiones del genoma del virus implicadas en el desarrollo de resistencia (gen pol), para luego analizar su secuencia nucleotídica.

La utilización de los estudios de resistencia viral frente al fracaso virológico ha demostrado una mayor probabilidad de éxito de la segunda TAR, lo que se traduce en una reducción de la mortalidad (221). (Nivel de evidencia:2) En Chile su utilización al momento del fracaso virológico es particularmente recomendada por cuanto se ha demostrado que el 91,2% de los pacientes que fracasan tienen algún grado de resistencia y en el 70,1% es a 2 ó más familias de ARV.

Los estudios fenotípicos de resistencia miden la capacidad del virus de proliferar frente a diferentes concentraciones de las drogas ARV. Las secuencias de los genes de la proteasa y de la TR, derivado del RNA viral plasmático del paciente, son insertadas en cepas VIH de laboratorio, ya sea por clonación o por recombinación in vitro. La replicación del virus recombinante, a diferentes concentraciones de drogas, es monitorizada y comparada con la replicación de la cepa VIH de referencia. Se calcula la concentración de droga capaz de inhibir el 50% de la replicación viral, la que se expresa como IC50, y se interpreta como "fold change", es decir el incremento de la IC50 en caso de resistencia. Estos estudios no están disponibles en Chile, son más costosos, tienen mayor demora en su ejecución, y dificultad en su interpretación en comparación con los estudios de genotipificación. Sin embargo en determinadas circunstancias son complementarios a ellos y beneficiosos para el paciente.

El test de resistencia es de máxima utilidad en pacientes que están recibiendo TAR y experimentan falla virológica. Los estudios de genotipificación en pacientes con TAR

suspendida por más de 4 semanas no son confiables, por cuanto las mutaciones de resistencia pueden no ser detectadas por el examen por el predominio de cepas salvajes, ya que éstas presentan mayor capacidad replicativa. Se requieren más de 1.000 copias/ml de virus para obtener material genético suficiente para su realización, con carga viral previa a la solicitud del test de genotipificación de no más allá de tres meses de antigüedad.

En la familia de los inhibidores de entrada, MVC es el primer medicamento de los antagonistas de CCR5 en uso clínico actualmente, el cual requiere la realización del test de tropismo previo a su uso. Esto debido a que MVC es útil principalmente en pacientes con cepas del VIH con tropismo R5, y no en casos de tropismo X4 ó tropismo dual/mixto. El test de tropismo de correceptores se puede realizar por estudios fenotípicos o genotípicos. En los estudios de tropismo fenotípico, el gen env es amplificado a partir del RNA viral extraído del plasma del paciente, se generan virus de laboratorio que expresan proteínas de envoltura viral derivadas del paciente (gp120 y gp41). Estos pseudovirus pueden ser de replicación competente (Phenoscript assay) o de replicación defectuosa (Trofile assay). Las partículas resultantes se cultivan y se inoculan en células U87 que expresan ya sea correceptores CXCR4, CCR5 ó ambos. Las muestras que producen una señal sólo en las células que expresan CCR5 se consideran R5, y aquellas que producen una señal sólo en las células que expresan CXCR4 se consideran X4; las que producen una señal en ambos tipos de células, se consideran con tropismo dual o mixto (D/M) (222). Los estudios fenotípicos, no están disponibles en Chile, son costosos, y muy laboriosos. Los estudios de tropismo genético (RNA viral o DNA proviral), son más simples de realizar, y comparables a los estudios fenotípicos. En el test de RNA viral, se estudia a partir de RNA del VIH-1 obtenido del plasma del paciente, y se realiza la síntesis de cDNA, y la amplificación de la región mayor de V3, mediante transcripción reversa y PCR. El producto obtenido se secuencía. Para el análisis y la calidad de las secuencias nucleotídicas, se usa el software Recall. La predicción del tropismo viral, se realiza con el programa geno2pheno (<http://www.geno2pheno.org>) (223). Cuando la carga viral de VIH-1 es baja o indetectable, se recomienda realizar el ensayo a partir de DNA proviral del virus, el cual se encuentra integrado al genoma de las células humanas infectadas. Se ha demostrado que este reservorio, es más adecuado que el plasma para predecir junto con geno2pheno las especies X4 (224).

Se recomienda la realización de estudio de genotipificación en:

- Falla virológica primaria o secundaria, o respuesta subóptima en TAR, en que la determinación de las mutaciones de resistencia asociadas al fracaso, permite maximizar el número de drogas sensibles en el nuevo esquema (Grado de Recomendación : A)
- El examen debe realizarse sin suspender la terapia y con CV reciente (2 meses) superior a 1.000 copias/ml (Grado de Recomendación: A)
- En pacientes con falla virológica en regímenes de TAR que contengan inhibidores de integrasa, se debe incluir genotipificación de integrasa (Grado de Recomendación: A)

- En pacientes que requieran el uso de antagonistas de CCR5, se requiere realizar test de tropismo de correceptores, así también como en casos de falla virológica, de esquemas que contienen drogas de esta familia (Grado de Recomendación: A)

No se recomienda la realización del estudio de genotipificación:

- Después de 4 semanas de suspendida la TAR (Grado de Recomendación: B)
- En pacientes con carga viral menor a 1.000 copias/ ml por cuanto el bajo nivel de HIV-RNA no siempre permite el análisis genético (Grado de Recomendación: B)

c4. Resistencia a antirretrovirales

Existen diferentes algoritmos de interpretación de las mutaciones de resistencia que, si bien coinciden en las mutaciones que dan resistencia a una ARV o a la familia, difieren en el puntaje otorgado, de tal manera que al aplicarlos una droga puede aparecer resistente por uno y con resistencia parcial por otro. En la selección del esquema de TAR posterior al fracaso se deben privilegiar ARV completamente activos. De acuerdo al último boletín de la International AIDS Society-USA las mutaciones de resistencia relevantes son las siguientes (225):

- Para los INTR están las denominadas TAMs (mutaciones asociadas a los análogos de timidina): M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F y K219Q/E, las que son seleccionadas por ZDV y d4T, drogas a las que confieren principalmente resistencia, pero también presentan resistencia cruzada con todo el grupo de los INTR, menos intenso para 3TC y FTC. Las TAMs presentan un efecto acumulativo, por lo que se requiere la presencia de 3 ó más de ellas para generar multiresistencia y, en el caso de TDF, incluyendo las mutaciones M41L ó L210W.
- Dentro de las mutaciones específicas para INTR, son de importancia la mutación K65R, asociada a resistencia TDF, pero también a casi todo el grupo, salvo a ZDV, d4T y parcial a 3TC/FTC; la mutación L74V que confiere resistencia a ddl y ABC, y la mutación M184I/V que induce resistencia a 3TC, FTC, y tiene un efecto moderado en ABC y menor en ddl. 3TC selecciona con más facilidad que FTC la mutación M184V. Estas tres mutaciones le otorgan hipersusceptibilidad a ZDV. La mutación M184V también produce hipersusceptibilidad a d4T y TDF.
- El complejo de inserción en el codón 69 (69 ins), y el de la Q151M, confieren multiresistencia a todo el grupo de los INTR, excepto el TDF en el caso de la Q151M. Sin embargo el mecanismo más frecuente de multiresistencia a INTR en Chile es la acumulación de TAMs.
- En la familia de los INNTR, los de primera generación (NVP y EFV) presentan baja barrera genética, se requiere de una sola mutación para conferir multiresistencia: Y181C, Y188L, K103N, entre otras. Los de segunda generación presentan una barrera genética mayor, con acumulación de mutaciones, y un complejo sistema de interpretación genotípico, que

requiere de la sumatoria de una puntuación determinada, asignada a cada mutación. Etravirina mantiene actividad en presencia de 1 a 2 mutaciones de resistencia a la familia, comprometiéndose su eficacia de manera relevante con las mutaciones Y181C/I/V, L100I, K101P, y M240L. En particular la mutación K103N no confiere resistencia a esta droga. Rilpivirina, también de segunda generación, presenta perfil de mutaciones similar a ETR, con resistencia cruzada, además mutación E138K especialmente asociada a resistencia cuando se asocia a M184I/V (96).

- Los IP presentan una alta barrera genética por lo que generalmente es necesaria la presencia de más de tres mutaciones para ocasionar multirresistencia. Las mutaciones más importantes son V32I, M46I/L, I47A/V I50V, I54L/M/V, V82A/F/T/S, I84V/A/C Y L90M. En cuanto a mutaciones específicas, son de especial importancia la mutación I50L con resistencia a ATV, I50V a FPV, D30N a NFV, I47A a LPV, y G48V que confiere resistencia a SQV. Darunavir es el IP con mayor barrera genética de resistencia.
- En la familia de los INI, los de primera generación (RAL y EVG), presentan una baja barrera genética y con alta resistencia cruzada, la resistencia se presenta por tres vías: N155H/S, Q148H/K/R, y por la Y143R/H/C, otra mutación relevante es E92Q, y también L74M, E138A/K, y G140S. Dolutegravir, es un INI de segunda generación, con una barrera genética mayor, que requiere acumulación de mutaciones, y no tiene resistencia cruzada con los de primera generación.

El cuadro resumen de las mutaciones de resistencia a las principales familias de ARV se muestra en los Anexos 10a, 10b, 10c y 10d.

c5. Cambios de TAR por fracaso

En general, es posible construir esquemas de TAR con 3 drogas activas en pacientes con una primera falla virológica, especialmente si el cambio de terapia se hace oportunamente, antes que se acumulen más mutaciones de resistencia. (Nivel de evidencia: 1) Al igual que en la primera TAR, los esquemas con 4 drogas no han demostrado mayor eficacia que aquellos con 3 ARV completamente activos. El inicio de una segunda TAR debe ir acompañado de una evaluación, y refuerzo de la adherencia, factor que incide de manera significativa en el fracaso y la resistencia. Se deben preferir los ARV de más fácil administración en cuanto al número de tabletas y de tomas diarias. El escenario más frecuente, es el fracaso de un primer esquema con 2 INTR y un INNTR, con mutaciones que dan resistencia cruzada para INNTR de primera generación y resistencia selectiva para ciertos INTR, que dependiendo del número y tipo de mutaciones seleccionadas, pueden comprometer más drogas de la familia. En estos casos, se deben seleccionar dentro de lo posible 2 INTR, a los cuales el virus sea sensible en base al estudio de genotipificación, asociados a un IP reforzado con RTV, o ETR, RAL o MVC. (Nivel de evidencia: 1) En los fracasos de esquemas con IP reforzados, es menos frecuente y extensa la resistencia a INTR, y con frecuencia no hay mutaciones mayores de resistencia a IP

(99,102), por lo que en estos pacientes se pueden construir esquemas con 2 INTR y un IP reforzado, diferente del primero, o con ETR, RAL o MVC.

En un 42,4% de los casos de primer fracaso con estudio de resistencia no es posible construir un esquema que contenga 2 INTR activos, de acuerdo a los datos de la Cohorte Chilena de SIDA (9). En este escenario se deben construir esquemas que contengan un IP reforzado, una droga de una nueva familia (INI o inhibidores de entrada) y una tercera droga que puede ser ETR o un INTR plenamente activo de acuerdo a genotipo, de manera similar a lo recomendado en pacientes con resistencia a tres clases.

En pacientes con más de una terapia previa, la construcción del mejor esquema de tratamiento es más compleja y debe considerar la acumulación de mutaciones de resistencia en los distintos genotipos y también la historia de toxicidades previas. Algunas mutaciones pueden estar ocultas en el último estudio, sin embargo, permanecen archivadas en los reservorios virales, representando poblaciones virales minoritarias que reaparecen rápidamente con la presión selectiva de los ARV. Antes de la introducción de las nuevas familias de ARV, frecuentemente era necesario recurrir a la utilización de ARV parcialmente activos o a la mantención de ciertos ARV, como 3TC o FTC en presencia de la mutación M184V, para mantener la presión selectiva sobre un virus con capacidad replicativa disminuida, y evitar el rebote viral y deterioro inmunológico asociado a su suspensión (226). De esta manera se construían esquemas de 4 ó más ARV para lograr un score cercano a 3, asignando score 1 a las drogas completamente activas, y score 0,5 a las parcialmente activas. También se han utilizado esquema con 2 IP reforzados exclusivos, o asociados a una sola droga activa en la transcriptasa reversa que, en general, han mostrado mayor toxicidad, potencia menor y respuesta virológica más lenta (227). (Nivel de evidencia: 1)

Los IP de segunda generación, como DRV, tienen una barrera genética mayor y son activos frente a virus resistentes a los IP de primera generación. Su uso, en conjunto con otras drogas activas, ha demostrado alta eficacia en pacientes experimentados con múltiples ARV (228,229). De la misma manera, ETR es un INNTR de segunda generación, con una barrera genética mayor que EFV y NVP, activo contra virus resistentes a otros INNTR, y que demostró mayor eficacia que placebo en los estudios DUET 1 y 2 en lograr CV < 50 copias/ ml en pacientes experimentados, usado conjuntamente con DRV, y un tratamiento de base optimizado (230,231). Además, se cuenta con nuevas familias de ARV que actúan sobre blancos virales diferentes de la transcriptasa y la proteasa, y por tanto son activos contra virus que presentan mutaciones en los genes que codifican estas enzimas. Entre ellos están los INI, entre los cuales está disponible en nuestro país Raltegravir, de gran potencia y baja toxicidad e interacciones farmacológicas, con eficacia superior a 60% en pacientes con fracasos previos (232,233). En el estudio TRIO, la asociación de DRV con ETR y RAL logró eficacia del 90% a semana 96 en pacientes muy experimentados (234). (Nivel de evidencia:

1) Dolutegravir comparte la baja toxicidad de RAL y demostró mayor eficacia que RAL en pacientes con fracaso previo, pero no se encuentra aún disponible en el país.

Además, se dispone de los inhibidores de entrada, dentro de los cuales están los inhibidores de fusión, como Enfuvirtide (T-20), de uso subcutáneo, único ARV aprobado de este grupo (235), y los inhibidores de los correceptores CCR5, siendo MVC el primero de ellos en ser aprobado, cuya eficacia es del orden del 50% en pacientes con fracasos previos con virus con tropismo R5 (236). Cerca del 50% de los pacientes experimentados tienen tropismo viral dual mixto o X4, y no son candidatos para el uso de MVC. El uso de este ARV, requiere la determinación previa del tropismo viral. La probabilidad de tener virus con tropismo R5, se da con mayor frecuencia en etapas más precoces, por lo que es aconsejable evaluar la factibilidad de uso de MVC después del primer fracaso virológico.

Cuando los nuevos ARV, son usados en conjunto por primera vez en pacientes con fracasos previos, se han logrado eficacias comparables a la primera TAR, lo que ha llevado al concepto de que los pacientes multitratados son nuevos "naive", en los cuales la utilización de 3 drogas activas, puede llevar a eficacia similar a la de la TAR en pacientes sin exposición previa a ARV. Por lo tanto la meta en ellos no es otra que lograr la indetectabilidad a largo plazo. En pacientes con extensa resistencia a ARV, se debe procurar la construcción de un esquema de TAR con 3 drogas activas, en base al análisis conjunto de los distintos estudios de resistencia. Se recomienda construir esquemas que contengan un IP reforzado y, al menos, una droga de una nueva familia (INI o inhibidores de entrada) y una tercera droga que puede ser ETR o un INTR plenamente activo de acuerdo a genotipo. La combinación de ARV tradicionales y nuevos a utilizar, debe ser analizada caso a caso, y basarse en la recomendación de médicos expertos en el tema de la resistencia viral (237,238,239,240).(Nivel de evidencia: 1)

Frente al fracaso virológico se debe intentar construir un nuevo esquema de TAR, que contenga 3 drogas completamente activas, en base al estudio de resistencia viral actual, el historial de resistencia en caso de existir, y la recomendación de expertos (Grado de Recomendación: A).

Los 3 ARV deben ser de familias diferentes, excepto si hay 2 INTR completamente activos, y en lo posible el nuevo esquema debe contener ARV de nuevas familias, y/o un IP reforzado (Grado de Recomendación: : A)

Cuando una TAR está en fracaso, no debe agregarse una sola nueva droga activa, ni cambiarse un solo ARV por toxicidad (Grado de Recomendación : A)

Frente al fracaso virológico, no debe retrasarse el estudio de resistencia y el cambio de TAR, especialmente si el esquema en fracaso contiene un INNTR (Grado de Recomendación : A)

El inicio de un nuevo esquema de TAR después del fracaso, siempre debe ir precedido del refuerzo de la adherencia a TAR (Grado de Recomendación: A)

El objetivo de la nueva TAR después del fracaso, es lograr CV < 20 (50) copias/ml, y no se recomienda el uso de ARV contra los cuales hay resistencia, con el objeto de mantener presión selectiva (Grado de Recomendación: A)

d. TAR en situaciones especiales

d1. TAR en mujeres

A fines de 2011, las mujeres representaban el 50% de todos los adultos que viven con VIH en el mundo y el 59% en África Subsahariana. En Latinoamérica, cerca del 30 por ciento de los adultos que viven con VIH/SIDA son mujeres. La epidemia se propagó inicialmente entre trabajadoras sexuales y entre hombres que tienen sexo con hombres, pero en años recientes se ha diseminado a la población general. En Chile las mujeres representan el 16,1% del total de casos registrados entre 1984 y 2011, con un 16,8% en el quinquenio 2007-2011 respecto de 17,8% en el quinquenio 2002-2006 (2), con una proporción hombre/mujer que alcanza actualmente a 5:1.

El VIH puede afectar a las mujeres en todas las etapas de su vida (infancia, adolescencia, edad fértil, embarazo, menopausia y senescencia) lo que implica desafíos clínicos diferentes. Las mujeres están sometidas a situaciones de discriminación, violencia de género y falta de reconocimiento de derechos fundamentales. La dependencia económica, material o social de los hombres muchas veces significa que las mujeres no pueden controlar cuándo, con quién y en qué circunstancias mantienen relaciones sexuales. Es habitual que ellas asuman la responsabilidad del cuidado de las personas enfermas de su entorno familiar lo que aumenta su vulnerabilidad y más aún en condiciones de pobreza. En el país las mujeres con infección por VIH tienen menor escolaridad y menos estudios superiores que los hombres con infección por VIH (2).

Aunque aún el número de mujeres incluidas en ensayos clínicos y los estudios que analizan diferencias de género son pocos, existe evidencia que permite efectuar recomendaciones específicas para la infección por VIH en la mujer (241). (Nivel de evidencia: 1) En población adulta varios estudios han demostrado que, tras la seroconversión, las mujeres presentan niveles de carga viral inferiores a la de los hombres (-0.25 log₁₀ copias/ml en promedio) a iguales recuentos de CD4 y etapa clínica (242). (Nivel de evidencia: 1)

Mujeres en edad fértil:

Se ha observado que 49% de los embarazos son no planificados y este porcentaje es mayor en el tramo entre los 15- 24 años, llegando aproximadamente al 70% (243). Se debe, por tanto, ofrecer un programa que incluya consejería preconcepcional y planificación familiar (salud sexual y reproductiva) a las mujeres en edad fértil y la interacción de fármacos antirretrovirales con los anticonceptivos hormonales debe ser considerada.

Aunque los últimos reportes del Antiretroviral Pregnancy Registry (244) y un metanálisis reciente no demostraron aumento de malformaciones fetales en mujeres expuestas a EFV en primer trimestre, éste es un fármaco categoría D de la FDA por lo que su uso debe ser vigilado, se debe procurar un buen control de la anticoncepción y se debe informar a las pacientes sobre potenciales riesgos para el feto. (Nivel de evidencia:1)

El uso de ARV durante el embarazo ha demostrado alta eficacia en prevenir la transmisión vertical y la Guía Clínica nacional 2010 recomendaba su suspensión después del parto si la mujer no reunía criterios de TAR. Con esta estrategia se han observado casos de transmisión del VIH por lactancia encubierta, como también declinaciones rápidas de los recuentos de linfocitos CD4 con posterioridad a la suspensión de la TAR. Actualmente, por tanto, se recomienda la continuación de TAR después del parto, independientemente de la condición inmunológica de la madre (245) (Nivel de evidencia: 1)

Menopausia:

La menopausia tiende a ser más precoz en mujeres con infección por VIH con lo que el riesgo cardiovascular aumentado en mujeres post menopáusicas tiende a igualarse tempranamente al de los hombres, además de la progresión más rápida a etapa SIDA que se observa en los pacientes mayores. Por otra parte se ha observado un aumento del número de casos nuevos en mujeres postmenopáusicas, por el riesgo biológico y comportamental de adquisición del VIH en este grupo etario.

La eficacia de la TAR es similar en mujeres postmenopáusicas (246) (Nivel de evidencia: 1) pero debe tenerse en cuenta la probabilidad de interacciones medicamentosas de la TAR por el mayor uso de fármacos concomitantes, especialmente con la utilización de inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa que inhiben o inducen el citocromo P450, afectando la eliminación de distintos medicamentos de uso frecuente en comorbilidades asociadas a la edad.

Efectos adversos y toxicidades:

La diferencia en efectos adversos entre hombres y mujeres es un factor que se debe considerar en la elección de la TAR. En las mujeres son más numerosos los casos de acidosis láctica con INTR, hay una mayor frecuencia de exantema y hepatotoxicidad con NVP y de lipodistrofia, particularmente la acumulación de la grasa abdominal (247) (Nivel de evidencia: 1) Otros estudios revelan que el impacto de la TAR en dislipidemia es menor en la mujer que en el hombre.

También se han observado diferencias en el tipo de efectos adversos gastrointestinales observados en hombres que presentan más diarrea y mujeres que tienen más náuseas y vómitos cuando usan inhibidores de la proteasa. En relación a EFV, un estudio muestra que los hombres presentan un riesgo 34% menor de suspensión que las mujeres por efectos secundarios a nivel de sistema nervioso central (48,4% mujeres y 30% hombres) (248). Algunos estudios farmacocinéticos han demostrado mayor exposición a fármacos antirretrovirales en mujeres, diferencias en las concentraciones plasmáticas, en los metabolitos intracelulares y en el volumen de distribución, cuya trascendencia clínica no está completamente establecida, pero podría explicar en parte la mayor frecuencia de efectos adversos (249) (Nivel de evidencia:1).

Eficacia de la TAR:

En general la eficacia de la TAR es igual en hombres y mujeres, sin embargo los resultados son discordantes entre diferentes estudios. En un análisis de 43 ensayos randomizados, controlados que incluía 22.411 pacientes con infección por VIH, con un 20% de mujeres, se observaron menos fracasos en mujeres: 4,3% vs 8,2% (250) (Nivel de evidencia: 1). En cambio en el estudio ACTG 5202 se observó más fracaso virológico con ATV en mujeres, aunque incluía solo un 17% sexo femenino (248), por lo que el uso de ATV en mujeres debe ser especialmente monitorizado.

Un meta análisis evaluó diferencias por sexo en eficacia virológica y seguridad en 7 ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos con LPV/r, Se analizaron aquellos estudios en los que existían datos a las 48 semanas y que en total incluían a 492 mujeres. En este estudio, que es uno de los que tiene el mayor número de mujeres, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a eficacia, tanto en pacientes naïves como antes tratadas (251). (Nivel de evidencia: 1) Se ha visto que la eficacia de ATV (252), DRV/r (253), EFV (254) y RAL (122) es similar en hombres y mujeres. (Nivel de evidencia: 1)

La adherencia es el factor que se ha correlacionado a la menor eficacia de la TAR en mujeres que se observa en algunos estudios. Hay estudios de cohortes que reportan mayores tasas de

abandono de terapia en mujeres, muchas veces como consecuencia de la mayor toxicidad de la TAR. La sintomatología depresiva en mujeres con infección por VIH es aún mayor que en la población femenina no infectada (255), disminuye la adherencia a TAR y retarda la recuperación inmune. Un tratamiento antidepresivo apropiado mejora la adherencia a TAR (256).(Nivel de evidencia: 2)

Hay estudios nacionales que reportan eficacia y toxicidad de la TAR en el país. En la Cohorte Chilena de SIDA se demostró mayor toxicidad de la TAR en mujeres (21.8% vs 18%), con más frecuencia de reacciones de hipersensibilidad (7,2% versus 2,9%), citopenias (8,5% versus 6,1%) y síndrome de redistribución adiposa (1,3% versus 0,7%). La tasa de fracaso en mujeres fue también significativamente mayor que en hombres (OR 1.35 CI 1.03-1.75).

Futuros ensayos en relación a exposición a fármacos permitirán actualizar las siguientes recomendaciones

Las recomendaciones de inicio de TAR en mujeres no difieren de los hombres, salvo en embarazo y en edad fértil, por la potencial teratogenicidad y las interacciones con contraceptivos hormonales (Grado de Recomendación: A)

La eficacia del tratamiento es similar en hombres y mujeres por lo que no existe limitación del uso de ningún ARV por este motivo (Grado de Recomendación: A)

No se recomienda el uso de Efavirenz en el primer trimestre del embarazo y en mujeres que estén planificando un embarazo (Grado de Recomendación: B)

Se recomienda la continuación de TAR después del parto, independientemente de la condición inmunológica de la madre (Grado de Recomendación: A)

La toxicidad asociada a TAR es mayor en la mujer, en especial acidosis láctica, lipodistrofia, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad hepática y de SNC por lo que se debe individualizar la terapia y vigilar efectos adversos (Grado de Recomendación: A)

Por su impacto en la eficacia de la TAR, en mujeres debe evaluarse la presencia de depresión y adherencia (Grado de Recomendación: A)

d2. TAR con riesgo cardiovascular elevado y en mayores de 50 años

La principal causa de muerte en Chile en la población general son las enfermedades circulatorias, con casi 25.000 muertes anuales y una tasa de 146,7/ 100.000 habitantes, sin grandes diferencias entre hombres y mujeres, superando al cáncer y otras enfermedades. A modo de comparación las muertes por VIH/ SIDA son 435 con una tasa de 2,6/100.000 (2,257).

Con el aumento en la esperanza de vida de las personas infectadas por VIH y también el aumento observado en el número de casos nuevos en mayores de 50 años en los últimos años, es esperable que la patología cardiovascular adquiera cada vez mayor relevancia en pacientes con infección por VIH (258). En otros países las enfermedades cardiovasculares, hepáticas y cáncer han sobrepasado a la progresión a SIDA como causa de muerte y en Chile ha comenzado a observarse una mayor importancia de estas patologías en la mortalidad (9).

Los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares son hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, dislipidemia, tabaquismo y el envejecimiento, con el que la prevalencia de estos factores de riesgo se incrementa exponencialmente. Recientemente se ha identificado la enfermedad renal como factor de riesgo con impacto similar a la diabetes en la probabilidad de eventos coronarios (259) y la asociación de deficiencia de vitamina D y patología cardiovascular (260). Diferentes estudios han mostrado que la prevalencia de todos estos factores de riesgo es mayor entre personas con VIH que en la población general, llegando a ser el doble en el caso de tabaquismo y diabetes, con lo que la prevalencia de comorbilidades en los pacientes VIH triplica el de la población general después de los 50 años (261,262,263). (Nivel de evidencia: 2) La asociación entre carga viral VIH y síndrome metabólico ha sido demostrada, a través del estado proinflamatorio que el VIH provoca, llevando a recomendarse el control de la replicación viral con fines metabólicos (264). También se ha objetivado un envejecimiento arterial prematuro en pacientes con infección por VIH, con estudios de dilatación arterial mediada por flujo, más acentuada en pacientes con nadir más bajo de CD4 (265), conjuntamente con inflamación arterial y elevación de parámetros inflamatorios vasculares (266). El VIH acelera, por tanto, el envejecimiento arterial tanto en forma directa como favoreciendo el síndrome metabólico. Se ha afirmado que las arterias de las personas infectadas por VIH son 15 años mayores que la edad cronológica y que el VIH es un factor de riesgo cardiovascular equivalente a la diabetes.

Los pacientes con infección por VIH presentan a todas las edades 2 a 3 veces más riesgo de infarto que la población general (267) y las ecuaciones usadas habitualmente para predecir el riesgo de infarto del miocardio a 10 años, basadas en los factores de riesgo tradicionales, subestiman el riesgo real de infarto en pacientes con infección por VIH (268), lo que ha llevado a proponer algoritmos específicos de cálculo de riesgo para pacientes VIH+ (269). (Nivel de evidencia: 1) Este riesgo aumentado se mantiene después del primer evento coronario agudo con una probabilidad 6,5 veces mayor de repetir un evento coronario a 1 año que las personas no infectadas por VIH que han presentado un evento similar (270).

Por otra parte los medicamentos antirretrovirales pueden aumentar la resistencia a la insulina, la circunferencia abdominal y provocar Diabetes Mellitus, aumentar los triglicéridos y el colesterol LDL. Además ABC, ddl y algunos IP se han asociado en estudios de cohorte a un riesgo aumentado de infarto del miocardio, más allá del impacto metabólico, sin embargo esta asociación no ha sido confirmada en metanálisis (77,98). Por el contrario, el impacto

negativo de la TAR es balanceado favorablemente con el efecto beneficioso de la supresión virológica, independientemente del régimen usado, resultando en una mejoría de la dilatación arterial por flujo (271). Sin embargo esta escasa evidencia clínica del efecto favorable de la TAR es menos extensa que la que respalda el efecto beneficioso de la intervención en los factores de riesgo modificables, avalada por estudios randomizados. El estudio SMART (78) (Nivel de evidencia: 2), diseñado con otro objetivo, demostró que la interrupción de TAR se asociaba significativamente a aumento de riesgo de "endpoints" cardiovasculares compuestos, con 57% más de infarto, revascularización o muerte cardiovascular en los que suspendían TAR (78). Estos estudios constituyen evidencia suficiente para iniciar TAR en pacientes con riesgo cardiovascular (RCV) muy elevado o elevado.

Los pacientes con infección por VIH deben considerarse de RCV muy elevado cuando tienen antecedente de cardiopatía coronaria previa, diabetes o enfermedad renal con VFG menor de 60 ml/min y de RCV elevado si son mayores de 50 años y tienen al menos un factor de riesgo como tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, que ha demostrado ser un factor de RCV independiente. En ellos, se deben priorizar las medidas tendientes a reducir el riesgo de eventos cardiovasculares con uso de antiplaquetarios como ácido acetilsalicílico y metas de colesterol LDL de 100 y 130 mg/dl respectivamente, niveles normales de hemoglobina glicosilada y normotensión arterial. Las metas de colesterol según RCV se detallan en el Anexo 11. Si estas metas no se consiguen con cambios en estilo de vida, se debe considerar el uso de fármacos y la modificación de la TAR hacia esquemas metabólicamente más neutros. En la población general con RCV muy elevado o elevado, el uso de estatinas ha demostrado reducción del riesgo de eventos coronarios, aún en personas con niveles normales de colesterol, por su efecto antiinflamatorio arterial (272). Sin embargo estos resultados no pueden ser extrapolados a pacientes con infección por VIH, por lo que su uso se recomienda reservar para pacientes con hipercolesterolemia por sobre las metas, refractarios al manejo no farmacológico. Las estatinas y dosificaciones recomendadas en pacientes con infección por VIH se detallan en Anexo 8c.

En general los ARV tienen un impacto mayor en los niveles de triglicéridos que en el de colesterol. De las combinaciones de INTR recomendadas como inicio, TDF/FTC es el que tiene menos impacto en los niveles de TG y colesterol LDL y en la resistencia a insulina, observándose incluso un efecto reductor en el aumento de LDL producido por la tercera droga (273), seguido por ABC/3TC y ZDV/3TC que es el de mayor impacto negativo en los lípidos (93,101,102). Raltegravir y Maraviroc tienen nulo y mínimo impacto respectivamente en los niveles de TG y colesterol LDL. Atazanavir/r y DRV/r tienen un impacto modesto en el perfil lipídico, mientras que EFV y LPV/r aumentan significativamente colesterol LDL y TG. El impacto de ambos en LDL es similar, siendo mayor el de LPV/r en TG (110,114,115,116,121,128). El grado de impacto en el metabolismo glucídico sigue la misma

secuencia. Atazanavir no reforzado y esquemas sin INTR tienen también un perfil metabólico favorable (112,126,127).

La TAR se asocia en general a acumulación de grasa abdominal y pérdida de grasa en extremidades (274). La lipoacumulación central es un efecto colateral de los IP/r, incluyendo ATV, previamente considerado seguro y que ha demostrado igual o mayor acumulación de grasa visceral que los demás IP (275).

Diferentes estudios han demostrado el beneficio en los parámetros metabólicos del cambio de ARV a drogas metabólicamente más neutras (276,277,278,279,280,281). (Nivel de evidencia: 1) En pacientes con RCV elevado o muy elevado, se debe monitorizar los parámetros metabólicos cada 3 ó 6 meses con el objetivo de lograr las metas estrictas de parámetros lipídicos mediante cambios en el estilo de vida que, de no lograrse, deben ser complementadas con los fármacos apropiados y modificaciones de la TAR. Los esquemas de inicio o de ajuste recomendados en estos pacientes son TDF/FTC con RAL o MVC, o bien ABC/3TC con RAL, MVC o ATV no reforzado.

La TAR en mayores de 50 años presenta elevada eficacia virológica, incluso con menor tasa de fracaso que en pacientes más jóvenes, lo que probablemente obedece a mejor adherencia (210,282), sin embargo estos pacientes tienen menor recuperación inmunológica, especialmente si inician TAR con CD4 muy bajos. Se ha descrito el fenómeno de inmunosenescencia que consiste en la pérdida de repertorio de respuestas y activación persistente del sistema inmune.

Se recomienda considerar con riesgo cardiovascular (RCV) muy elevado a los pacientes con infección por VIH y enfermedad coronaria previa, Diabetes Mellitus II o Insuficiencia renal (Grado de Recomendación: B)

Los mayores de 50 años deben ser considerados de RCV elevado si presentan hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial o tabaquismo (Grado de Recomendación: B)

El inicio de TAR en pacientes con RCV elevado y muy elevado se recomienda independiente de la clínica, los niveles de CD4, la CV o la edad (Grado de Recomendación: B)

El inicio de TAR en pacientes mayores de 50 años, aún sin RCV elevado, se recomienda independiente de la clínica, los niveles de CD4 ó la CV (Grado de Recomendación: C)

En pacientes con infección por VIH con RCV elevado o muy elevado se debe (Grado de Recomendación: A):

- Enfatizar permanentemente los estilos de vida saludable: cesación del tabaquismo, dieta, ejercicios
- Utilizar fármacos concomitantes para el adecuado control de la hipertensión, resistencia a insulina-diabetes y dislipidemia, para el logro de metas estrictas de lípidos y hemoglobina glicosilada
- Utilizar las combinaciones de ARV con menor impacto metabólico y CV
- Utilizar antiplaquetarios

La utilización de los esquemas de 1ª línea recomendados en esta guía en pacientes con riesgo CV elevado o muy elevado (Grado de Recomendación: B):

- Debe hacerse vigilando cada 3 a 6 meses los parámetros metabólicos
- En caso de no lograrse las metas metabólicas con los cambios de estilo de vida, se debe considerar el uso de fármacos concomitantes (Anexos 8c y 11) y la modificación de la terapia a una de menos impacto metabólico

Los esquemas de menor impacto metabólico son (Grado de Recomendación: A):

- Tenofovir-Emtricitabina-Raltegravir
- Abacavir-Lamivudina-Raltegravir
- Abacavir-Lamivudina-Atazanavir no reforzado
- Tenofovir-Emtricitabina-Maraviroc (sólo con tropismo R5)
- Abacavir-Lamivudina-Maraviroc (sólo con tropismo R5)

d3. Prevalencia, historia natural y diagnóstico de coinfección con VHB/VHC

La seroprevalencia de VHB en la población infectada con el VIH es mayor que en la población general, ya que comparten vías de transmisión y el déficit inmune por el VIH condiciona mayor paso a cronicidad (283). Entre el 6 a 13 % de los enfermos portadores de VIH en Chile tiene infección crónica por VHB y en cerca del 50% se encuentran marcadores de infección previa (9,284), cifra 20 a 50 veces mayor que en población general (285). La coinfección VHC/VIH, varía de acuerdo a los factores de riesgo para adquirir el VIH y en Chile entre el 0,8 a 5,6% de los portadores de VIH tienen anticuerpos para VHC, cifra 2 a 18 veces mayor que en población no VIH (9,284). La principal vía de transmisión del VHC es la parenteral. La transmisión vertical y perinatal son bajas y la sexual, a diferencia de infección por VHB, es poco eficiente, con un nivel de riesgo dependiente del tipo de actividad sexual. Estudios longitudinales en parejas heterosexuales VIH negativas y VHC discordantes, muestran que el VHC es raramente transmitida en sexo no protegido (<1%) (286). Sin embargo, hombres seropositivos que tienen sexo con hombres y que niegan uso de drogas endovenosas han mostrado progresivamente mayor riesgo de transmisión. En esos casos, características

comunes han sido la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual, el uso de dispositivos para introducción anal y en general situaciones que aumenten el daño de mucosas y contacto de sangre con sangre (287,288,289,290).

La coinfección VIH aumenta el riesgo de desarrollar infección crónica por ambos virus hepatitis disminuyendo la probabilidad de eliminación o depuración espontánea, con mayor replicación de los virus hepatitis y presencia de viremias más altas. Esto impacta negativamente la historia natural de las hepatitis crónicas B y C, con evolución más rápida a enfermedad hepática terminal y mayor riesgo de carcinoma hepatocelular. En coinfectados con cirrosis hepática, el uso de antirretrovirales reduce la progresión de la enfermedad y, aunque la toxicidad hepática asociada es frecuente, el beneficio supera claramente el riesgo (291). El impacto de la infección crónica por los virus B y C en la historia natural de la infección por VIH es menos claro y se considera no significativo del punto de vista clínico, sin embargo hay más incidencia de hepatotoxicidad por antirretrovirales y de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune en coinfectados, con un riesgo más alto de discontinuación de TAR.

En todo paciente con infección por VIH debe buscarse la presencia de los virus de hepatitis B y C (Nivel de evidencia: 1) (Anexo 12). Los pacientes coinfectados VIH+ que tengan anticuerpos negativos para virus de hepatitis A (VHA) y/o virus de hepatitis B, deberán ser inmunizados de acuerdo a los esquemas tradicionales.(55) (Nivel de evidencia: 2) Para el diagnóstico de VHB, se debe buscar el antígeno de superficie (HBsAg) y anticuerpos anti core total (Anti-HBc). La presencia del HBsAg por más de 6 meses define infección crónica y el anti-HBc con HBsAg negativo, es marcador de infección antigua. Si el HBsAg es positivo, se debe realizar cuantificación de DNA viral (carga viral VHB). Siendo útil para monitorización de respuesta, no se considera indispensable la determinación basal de antígeno e (HBeAg) y anticuerpos anti antígeno e (anti-HBe) en forma general. Los pacientes con marcadores de infección antigua por VHB (anti-HBc positivos y HBsAg negativo) y con alteración de pruebas hepáticas sin causa evidente en contexto de inmunodepresión profunda ($CD4 < 100$ céls/mm³), pueden tener una infección por VHB oculta, recomendándose en estos casos medición de DNA viral para el diagnóstico (292). (Nivel de evidencia: 1)

El diagnóstico de la infección por VHC es similar en pacientes con y sin VIH, mediante determinación de anticuerpos totales para VHC. Si los anticuerpos son positivos, se debe realizar una confirmación con carga viral VHC. En los confirmados, se debe determinar el genotipo viral y si este es genotipo 1 (GT1), determinar el polimorfismo IL28B del paciente, marcador genético que predice probabilidad de respuesta del VHC a terapias con INF+RBV. Un bajo porcentaje de pacientes pueden tener anticuerpos VHC negativos y carga viral positiva, por lo que a aquellos coinfectados de alto riesgo, con alteraciones hepáticas de causa no clara, se les debe realizar RNA para VHC (293,294).(Nivel de evidencia: 1)

Siempre que haya sospecha de enfermedad hepática por otra causa distinta a los virus, se deberá considerar la realización de una biopsia hepática.

En todo paciente con infección por VIH debe buscarse la presencia de los virus de hepatitis B y C (Anexo 12) (Grado de Recomendación A)

Los pacientes coinfectados VIH/VHC o VIH/VHB que tengan anticuerpos negativos para virus de hepatitis A (VHA) deberán ser inmunizados para VHA de acuerdo a los esquemas tradicionales (Grado de Recomendación : B-)

Los pacientes coinfectados VIH/VHC con marcadores negativos de VHB (HbsAg negativo con Anti-HBc negativo), deberán además ser inmunizados para VHB (Grado de Recomendación : A)

A todo individuo VIH positivo con HbsAg positivo se debe realizar carga viral VHB (Grado de Recomendación: A)

HbsAg negativo con anti-HBc positivo indica infección resuelta y sólo se debe solicitar CV - VHB ante inmunodepresión profunda (CD4 <100) con inflamación hepática sin explicación (Grado de Recomendación : C)

En todo individuo VIH positivo con carga viral VHC positiva, se debe determinar genotipo viral y en GT 1, el polimorfismo IL28B del paciente (Grado de Recomendación : A)

d4a. TAR en coinfección con Virus Hepatitis B (VHB)

Los objetivos del tratamiento de la infección por VHB son suprimir la replicación del VHB y así prevenir el desarrollo o progresión de la enfermedad hepática hacia la cirrosis y sus complicaciones (insuficiencia hepática, hepatocarcinoma y muerte) (25). El uso de antivirales activos contra el VHB reduce la viremia, disminuye el grado de inflamación hepática, puede lograr la seroconversión de antígeno e y de HbsAg e inducir regresión de la fibrosis. El uso de terapia antirretroviral suprime el VIH y mejora la inmunidad, lo que disminuye la replicación del VHB, baja la progresión de fibrosis y reduce la mortalidad de causa hepática en coinfectados (295,296,297).(Nivel de evidencia: 2)

El tratamiento antirretroviral en coinfectados VIH/VHB se recomienda iniciar siempre independiente del nivel de CD4, del estado del hígado y de la carga viral VHB (298,299). En pacientes con CD4 > 500 células/mm³ que prefieran no iniciar TAR y que no tengan indicación inicial de tratamiento de VHB, deben evaluarse periódicamente el grado de fibrosis (con técnicas no invasivas o en casos especiales con biopsia), de inflamación hepática y la carga viral VHB, para determinar si aparece indicación de terapia de VHB. Cargas de VHB sobre 2.000

UI/ml, cualquier grado de fibrosis e inflamación hepática manifestada por transaminasas elevadas, son indicación de tratamiento de VHB. (Nivel de evidencia: 1) Los pacientes coinfectados pueden cursar con fibrosis hepática incluso con niveles de CV-VHB bajo 2.000 UI/ml y transaminasas normales (300,301), lo que obliga a vigilar periódicamente los 3 factores (CV-VHB, transaminasas y nivel de fibrosis) y tratar ante cualquier alteración de ellos (Anexo 13).

La terapia antirretroviral se debe iniciar con drogas que tengan actividad para VHB y VIH. Los coinfectados VIH/VHB, sin exposición previa a antirretrovirales activos contra VHB, deben recibir la combinación TDF/FTC junto con una tercera droga definida según esta guía. La terapia nunca debe ser sólo con 3TC, por el alto riesgo de seleccionar resistencia (302). En caso que un paciente coinfectado esté recibiendo sólo 3TC como droga activa contra VHB, se debe cambiar el otro INTR a TDF, prefiriendo el uso de la coformulación TDF/FTC y evaluarse la CV-VHB a los 6 meses. Una vez iniciada la terapia para VHB, ésta se debe considerar supresora y no curativa, por lo que se debe mantener de por vida. La aparición de anticuerpos anti-HBeAg y negativización de HBeAg como marcador de control de la enfermedad (seroconversión) no es frecuente en coinfectados con VIH y no es indispensable de controlar (303,304) (Nivel de evidencia: 2)

En caso de toxicidad severa por TDF, se debe cambiar a Entecavir y agregar un nuevo antirretroviral al esquema de TAR. En caso de fracaso demostrado de TDF en VHB con buena respuesta de VIH, se debe agregar Entecavir al esquema, manteniendo el resto de la TAR. En general no es necesario controlar antígeno e de VHB, salvo en caso de fracaso de la TAR en VIH. En este caso, la medición de antígeno permitirá decidir la continuidad o no de TDF/FTC, junto a los nuevos ARV. Si el antígeno e (HBeAg) es negativo en forma sostenida (6 meses) se podrá considerar el suspender el TDF/FTC, manteniendo sólo las drogas activas para VIH. (299) (Nivel de evidencia: 2) En caso de falla de terapia para ambas infecciones, se debe considerar el manejo para cada patología, de acuerdo a los criterios de mono infección de cada agente viral, cuidando interacciones y tolerancia de las drogas

Se recomienda el inicio de TAR en todos los coinfectados VHB/VIH con drogas activas para ambos virus (TDF/FTC + tercera droga activa para VIH), independiente del nivel de CD4 (Grado de Recomendación: B)

En coinfectados VHB/VIH con $CD4 > 500$ células/mm³ y sin indicación de terapia para VHB que prefieran diferir el inicio de TAR, se debe monitorizar el estado de la infección VHB cada 6 meses (Grado de Recomendación: A)

En caso de falla de TAR para el VIH, se deberán ajustar los esquemas según las guías nacionales en uso. Si hay respuesta a terapia de VHB medida por carga viral, se debe mantener la cobertura con TDF/FTC (Grado de Recomendación: B)

La terapia para VHB en coinfección con VIH debe mantenerse de por vida, excepto en caso de seroconversión de HBeAg e indicación de retiro de TDF/FTC por toxicidad o resistencia (Grado de Recomendación: A)

La biopsia hepática en coinfección VHB/VIH se reserva para casos en que se sospecha otra etiología participante de enfermedad hepática (Grado de Recomendación: C-)

d4b. TAR en coinfección con Virus Hepatitis C (VHC)

El VHC a diferencia del VIH, no establece un estado de portación crónica con integración del genoma viral, siendo por lo tanto susceptible de erradicar con el uso de drogas activas (305). Hasta el año 2011, el tratamiento del VHC en coinfectados con VIH estaba basado en el uso de interferón pegilado (IFN) y Ribavirina (RBV), con menores expectativas de éxito que en mono infectados con VHC (306,307) (Nivel de evidencia :1). Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico y aprobado para su uso en el país, 2 drogas de acción antiviral directa, los inhibidores de proteasa Telaprevir (TPV) y Boceprevir (BOC), que han demostrado alta eficacia en el control del VHC en mono y coinfectados con genotipo 1, alcanzando cifras de curación de hasta 70-75% (308,309,310,311), con evidencias de buena relación costo/beneficio en mono infectados (312). Existen alrededor de 50 nuevas moléculas con alta potencia sobre el VHC en diversos estados de desarrollo, por lo que el enfoque del tratamiento de este virus deberá irse adaptando a la disponibilidad de estos nuevos tratamientos.

El tratamiento antirretroviral está siempre recomendado en coinfectados VIH/VHC, ya que presentan una rápida progresión a fibrosis y un mayor y más precoz desarrollo de cáncer hepático que en monoinfectados VHC.(Nivel de evidencia: 2) En pacientes con CD4 > 500 células/mm³, se recomienda diferir el inicio de TAR hasta completar el tratamiento de VHC y así evitar la mayor toxicidad de los antirretrovirales que se ve en coinfectados y las interacciones entre las drogas antirretrovirales y RBV (313) (Nivel de evidencia: 2). Si es necesario iniciar TAR y la terapia para el VHC puede esperar, se debe tratar el VIH por un plazo de 6 meses para evaluar adherencia y mejorar la condición inmune, para luego iniciar terapia para el VHC, aunque la ventaja de mejorar la condición inmune del paciente antes de iniciar IFN + RBV no es clara (306,314). En caso de que las condiciones del paciente requieran terapia para ambas infecciones, se debe privilegiar la TAR y la terapia para el VHC se debe comenzar una vez que el paciente haya recibido la TAR un tiempo razonable para evaluar tolerancia e idealmente que el VIH haya sido suprimido y los recuentos de linfocitos CD4 hayan mejorado. En coinfectados con enfermedad por VIH avanzada, el inicio de TAR no puede postergarse, pero su inicio puede generar un síndrome de reconstitución inmune (SRI) manifestado como

hepatitis aguda (315), (Nivel de evidencia: 2) por lo que en esta situación, la terapia para ambas infecciones debe iniciarse simultáneamente.

Los INTR de la TAR deben elegirse considerando las interacciones con RBV, evitándose el uso de ddl y ZDV (316). Se recomienda la combinación de TDF con FTC ó 3TC. El uso de Abacavir en pacientes junto a RBV ha sido cuestionado por tratarse de 2 antagonistas de guanosina, sin que exista actualmente evidencia suficiente en contra de esta asociación (317). La tercera droga se debe elegir dependiendo del uso de TPV o BOC. En pacientes que requieren TPV o BOC, la terapia debe incluir los ARV que no presenten interacciones significativas con el tratamiento de VHC (Anexo 14a).

El tratamiento para la infección por VHC se recomienda en todo paciente con infección por VIH, independiente de su condición inmunológica. Sin embargo, dados los pobres resultados en coinfectados por GT1 tratados con INF+RBV y el alto costo y difícil acceso a TPV y BOC, se deben considerar en la toma de decisiones los factores predictores de respuesta viral y el grado de compromiso hepático. Los factores que predicen la posibilidad de obtener una RVS con INF/RBV, tanto en mono como en coinfectados son el genotipo viral, el polimorfismo IL28B del huésped y el nivel de carga de VHC (306,307,318) (Anexo 14b).

Los virus GT 2 y 3 y los virus GT 1 en pacientes IL28B CC y carga viral < 800.000 UI/ml, tienen alta probabilidad de RVS al tratarlos con INF + RBV (306,307,318). Los virus GT 1 de pacientes con IL28B CT o TT o carga viral > 800.000 UI/ml tienen baja probabilidad de RVS con INF + RBV y en ellos se debe plantear el uso de BOC y TPV, especialmente cuando hay algún grado de fibrosis por evaluación invasiva o por métodos indirectos (310,311,319,320,321,322). El grado de fibrosis también es útil como predictor de RVS y su determinación por técnicas indirectas (elastometría), puede ayudar en la decisión de la terapia (323). Estas técnicas no invasivas han disminuido significativamente la necesidad de biopsia hepática y acercado el tratamiento a médicos no especialistas en el área gastroenterológica y hepatológica en países con alta endemia de hepatitis C.

La presencia de fibrosis hepática evaluada por métodos directos o indirectos, es por si sola indicación de tratamiento para infección VHC. Los pacientes sin fibrosis o con fibrosis leve según la clasificación Metavir, que los clasifica de F0 (sin fibrosis) a F4 (cirrosis), con predictores de mala respuesta a terapia con INF+RBV (polimorfismo IL28B CT o TT y CV > 800.000 UI/ml) y sin acceso a TPV o BOC, pueden mantenerse en observación a la espera de disponer de esquemas mas eficientes y de menor toxicidad.

La duración de terapia depende del genotipo viral, de la velocidad de respuesta virológica y de los esquemas elegidos (Anexos 14c y 14d). En VHC GT 1 que reciben INF + RBV se mantiene 48 semanas si a las 4 y 24 semanas la carga VHC fue negativa y 72 semanas si a la 4ª semana la CV-VHC es positiva pero baja más de 2 log desde el basal y a la semana 24 es negativa. En

VHC GT 1 que reciben INF + RBV + BOC o TPV, la terapia es de 48 semanas en total, con 44 semanas de BOC y 12 semanas de TPV (Anexo 14c). El uso de BOC debe ser precedido por 4 semanas de INF+RBV (estrategia denominada Lead-in), de acuerdo a la recomendación derivada de los estudios iniciales de esta droga (308,310). El uso de TPV no incorpora el Lead-in, lo que sin embargo se podría usar como herramienta de evaluación de toxicidad, tolerancia y racionalización de recursos, en casos sin fibrosis significativa. Si a las 4 semanas no hay respuesta con baja > de 2 log de CV VHC o hay toxicidad de difícil control atribuida a INF+RBV, se podría suspender terapia (sin evidencia publicada que favorezca esta conducta) (324,325).(Nivel de evidencia: 4)

Virus GT 2 y 3 que reciben INF + RBV deben ser tratados 24 semanas si la carga viral es baja y no hay fibrosis y 48 semanas si la carga viral es alta o hay fibrosis (326,327,328). Cuando se use RBV + INF sin BOC o TPV, siempre debe ser ajustada a peso (329,330).

Cuando se use TPV o BOC, se deben usar las reglas de suspensión de cada droga, según respuesta virológica señalada en Anexo 14d (329,330). En terapias con INF + RBV, una baja de carga de VHC menor a 2 log a las 12 semanas o una CV-VHC positiva a las 24 semanas, son predictores de no RVS al final de la terapia, recomendándose su suspensión por razones de costo y toxicidad (307).

En todo coinfectado VHC/VIH se recomienda iniciar TAR, independiente del estado inmunológico (Grado de Recomendación: B)

En todo coinfectado VHC/VIH se recomienda evaluar terapia para VHC y de acuerdo a esta evaluación definir tipo de terapia (Grado de Recomendación: A)

Siempre que el estado de la infección por VIH lo permita, se debe tratar primero la infección por VHC, para evitar interacciones entre TAR y terapia VHC (Grado de Recomendación: A)

Si se requiere iniciar terapia para ambas infecciones, se debe iniciar en lo posible primero la TAR, para evaluar tolerancia y mejorar la condición inmune del paciente (Grado de Recomendación: A)

En pacientes sin evidencias de fibrosis y con factores predictores de mala respuesta a INF+RBV que no puedan acceder a TPV o BOC, pueden vigilarse solo con TAR, a la espera de mejores alternativas terapéuticas para el VHC (Grado de Recomendación: C)

En caso de inmunodepresión severa ($CD4 < 100$), se deben iniciar las terapias para ambos virus concomitantemente, para evitar el síndrome de reconstitución inmune manifestado como una hepatitis aguda (Grado de Recomendación: B)

d5. TAR en pacientes con enfermedades oportunistas (y profilaxis)

Un porcentaje importante de pacientes todavía se presenta a atención y tratamiento con recuentos CD4 menores a 200 células/mm³ por diagnóstico VIH tardío, pero aún asintomáticos. En ellos, junto con el pronto inicio de la TAR debe iniciarse profilaxis específica para ciertas infecciones oportunistas, lo que se denomina profilaxis primaria. La profilaxis de reactivación tuberculosa se detalla en el capítulo d6.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es la infección oportunista de etapa C más frecuente en Chile (9) (Nivel de evidencia: 2) y se presenta casi exclusivamente con recuentos CD4 inferiores a 200 células/mm³, por lo que los pacientes que se presentan a atención en esta situación deben, además de iniciar TAR, recibir profilaxis primaria con cotrimoxazol 800/160 mgs diarios que también previene toxoplasmosis. Dosis menores como 400/80 mgs/ día ó 800/160 mgs tres veces por semana también han demostrado efecto protector. En pacientes con recuentos CD4 entre 200 y 250 células/mm³, especialmente si el porcentaje es inferior a 14%, o cuando, independientemente del recuento de CD4, se presentan con otra infección oportunista de etapa C o candidiasis orofaríngea, se recomienda iniciar profilaxis primaria para *Pneumocystis jirovecii* (25). (Nivel de evidencia: 1) En pacientes que ya han presentado neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se debe realizar profilaxis secundaria con cotrimoxazol 800/160 mgs diarios. En pacientes con alergia conocida a sulfas o que la presenten al recibir la profilaxis, se puede usar dapsona 100 mgs tres veces por semana o hacer desensibilización a sulfas de acuerdo al Anexo 15 (331). Alternativas son dapsona-pirimetamina o atovacuona, considerando que pentamidina nebulizada no está disponible en Chile. La profilaxis, tanto primaria como secundaria, debe mantenerse hasta que el recuento de CD4 haya superado las 200 células/mm³ por 3 meses consecutivos y la CV sea indetectable. (Nivel de evidencia: 1) Algunos pacientes mantienen CD4 menores a 200 células/mm³ por años pese a CV repetidamente indetectable. La suspensión de la profilaxis en estos casos debe ser evaluada en forma individual.

La toxoplasmosis cerebral es una complicación frecuente en pacientes con menos de 100 linfocitos CD4/mm³ que tienen IgG basal positiva para *Toxoplasma gondii*. Cotrimoxazol en dosis de 800/160 mgs diarios es el esquema profiláctico recomendado en estos pacientes. Alternativas son dapsona-pirimetamina y atovacuona. La profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* es útil también para *Toxoplasma gondii* y debe mantenerse como se indica en el párrafo anterior, por cuanto el riesgo de toxoplasmosis en pacientes con CD4 entre 100 y 200 células/mm³ no ha sido rigurosamente descartado. (331) (Nivel de evidencia: 1)

La infección diseminada por *Mycobacterium avium complex* (MAC) se presenta en estados de inmunodeficiencia muy avanzada, generalmente bajo 50 CD4. Azitromicina y claritromicina son efectivas para la prevención de MAC en estos pacientes. Se recomienda azitromicina 1

gramo semanal por la simplicidad en la administración, la que debe mantenerse hasta tener recuentos CD4 superiores a 100 células/mm³ por 3 meses. 331 (Nivel de evidencia 1 ó 2?)

Debido a que la incidencia de criptococosis meníngea es relativa baja en pacientes con infección por VIH, no se recomienda el monitoreo rutinario de antígeno de criptococo en sangre. Los casos se presentan únicamente en aquellos pacientes con CD4 menores a 50 céls/mm³ y estudios randomizados han demostrado la eficacia de la profilaxis con fluconazol o itraconazol en reducir la incidencia de criptococosis en estos pacientes.(332) Sin embargo, el uso profiláctico de antifúngicos no es unánimemente aceptado. Un estudio reciente demostró la costo-eficacia del monitoreo de antígeno y el uso transitorio de fluconazol en pacientes que inician TAR, por reducción de los casos de criptococosis precoz post inicio de TAR (333). En los pacientes que han presentado criptococosis meníngea se debe mantener un tratamiento supresor con fluconazol hasta que los recuentos CD4 hayan subido de 100 céls/mm³ con TAR. Después de un año de TAR y fluconazol, se puede suspender el antifúngico, si se ha logrado reconstitución inmune, aunque persista antigenemia (334).

El uso de antimicrobianos para la prevención de otras infecciones oportunistas no está recomendado.(335) Para la prevención de infecciones bacterianas respiratorias, digestivas o urinarias no se recomienda el uso de antibióticos, aunque ciertas vacunaciones son recomendables (capítulo a4). El uso de cotrimoxazol para prevenir infecciones oportunistas pudiera tener un rol protector contra infecciones bacterianas, lo que no ha sido demostrado fehacientemente. No se recomienda profilaxis específica para candidiasis de mucosas y para infecciones virales.

Un escenario diferente es el del paciente que se presenta con una infección oportunista activa. Durante el curso de una infección o neoplasia relacionada a SIDA, un retardo en el inicio de TAR se asocia a progresión y muerte, por lo que en general se recomienda un inicio precoz de TAR luego de iniciado el tratamiento de la complicación, en un lapso no mayor a dos semanas, ya que el riesgo de progresión supera el de las consecuencias de un síndrome de reconstitución inmune (SRI). Hacen excepción a esta recomendación la criptococosis meníngea y la tuberculosis meníngea (336). (Nivel de evidencia:3) Cabe destacar que un porcentaje importante de los pacientes se presenta tardíamente a atención y tratamiento, con recuentos CD4 menores a 100 células/mm³, con o sin manifestaciones clínicas de etapa B o C. Si bien la mortalidad es mayor en estos pacientes, a pesar del inicio de una TAR de alta eficacia, la mayoría logra recuperación inmunológica y clínica, por lo que el inicio de TAR debe indicarse de inmediato.

El tratamiento de cada una de las distintas infecciones oportunistas que pueden afectar al paciente con VIH en etapa de inmunodeficiencia ha sido recientemente revisado y publicado en Chile en forma de guía clínica basada en la evidencia. Este panel concuerda con las recomendaciones específicas de tratamiento contenidas en esa guía (331).

Los pacientes con CD4 menor de 200 células/mm³ deben, además de iniciar TAR, recibir profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol o dapsona y mantenerla hasta que el recuento CD4 supere las 200 células/mm³ y la Carga Viral sea indetectable (Grado de Recomendación: A)

Los pacientes con CD4 menor de 100 células/mm³ y serología positiva para *Toxoplasma gondii* deben, además de iniciar TAR, recibir profilaxis de toxoplasmosis cerebral con cotrimoxazol o dapsona-pirimetamina y mantenerla hasta que el recuento CD4 supere las 200 células/mm³ y la carga viral sea indetectable (Grado de Recomendación: A)

Si los recuentos CD4 son inferiores a 50 células/mm³, se debe iniciar, además de la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii*, profilaxis de infección por micobacterias atípicas con azitromicina (Grado de Recomendación: A)

Las profilaxis deben mantenerse hasta lograr por 3 meses consecutivos CD4 mayor de 200 células/mm³ *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii* y de 100 células/mm³ para MAC (Grado de Recomendación: B)

Con infección oportunista activa en tratamiento debe iniciarse precozmente la TAR, con la excepción de meningitis por *Mycobacterium tuberculosis* o por *Cryptococcus neoformans* en que la decisión debe ser individualizada (Grado de Recomendación: B)

d6. TAR en pacientes con tuberculosis (y profilaxis)

Entre las comorbilidades de mayor trascendencia en pacientes con VIH está la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. La infección tuberculosa latente tiene alrededor de un 10% de riesgo de reactivación y enfermedad tuberculosa durante la vida de un adulto inmunocompetente. En el caso de la infección por VIH este riesgo es muchísimo mayor y puede llegar a 10% anual (81). La primoinfección o reinfección tuberculosa rara vez deriva a corto plazo en enfermedad tuberculosa en adultos inmunocompetentes. Sin embargo por diversas causas en inmunodeprimidos, especialmente por infección VIH, esta progresión es mucho más frecuente. Estudios de la Cohorte Chilena de SIDA han establecido que la tasa de tuberculosis en pacientes VIH atendidos en el sistema público es 100-200 veces mayor que en la población general (82). (Nivel de evidencia: 2) En los últimos años, se ha observado un descenso en la tasa de enfermedad tuberculosa previa al inicio de TAR, desde 6,8% en 2001-2005 a 4,8% en 2006-2011 (9). (Nivel de evidencia: 2)

Habiendo descartado tuberculosis activa, se considera tuberculosis latente (TBL) en personas con infección por VIH, la presencia de cualquiera de las siguientes: PPD igual o superior a 5

mm de induración, test de liberación de interferon (IGRA) positivo, radiografía de tórax que demuestre secuelas de TBC antigua no tratada, o PPD negativo con antecedente documentado de PPD positivo (sin quimioprofilaxis previa).

La isoniacida (HIN) es altamente efectiva durante la infección latente y su aplicación probablemente ha contribuido a este descenso por lo que hay consenso en que, cuando hay infección tuberculosa sin evidencias de enfermedad activa, está indicado el tratamiento de la tuberculosis latente con HIN por 9 meses, independiente del nivel de CD4. Previamente se debe descartar una tuberculosis activa, ya que el inicio de TAR puede desenmascarar una tuberculosis oculta, manifestándose como un SRI de severidad variable. Cuando se utiliza HIN, siempre debe administrarse piridoxina 50 mg/día para prevenir la aparición de polineuropatía. En pacientes con infección por VIH y TB que no reúnen criterios de inicio de TAR, se puede considerar el inicio de terapia antirretroviral para evitar el deterioro inmune y el riesgo de enfermedad tuberculosa. (88) (Nivel de evidencia: 1)

El tratamiento concomitante de la enfermedad tuberculosa en pacientes con infección por VIH presenta varios problemas. En primer lugar ambas requieren tratamientos complejos, con combinaciones de medicamentos que frecuentemente son mal tolerados o causan efectos adversos y el inicio simultáneo puede dificultar la evaluación de éstos y la identificación del o los medicamentos causales. Por otra parte la rifampicina, droga fundamental en el tratamiento antituberculoso, es potente inductor hepático del citocromo p450 y de las enzimas UGT1A1. Esta inducción se traduce en aumento del catabolismo de muchas drogas y, en el caso particular de los ARV, esto afecta a los IP, reforzados o no con RTV, los INNTR e incluso a miembros de las nuevas familias de ARV, como por ejemplo RAL y MVC (83). (Nivel de evidencia: 1) Estas interacciones pueden resultar en dosis subterapéuticas de IP y variables de INNTR por lo que el uso concomitante de rifampicina e IP está contraindicado, no así con rifabutina que produce menos inducción enzimática pero no está disponible en Chile. Con INNTR la interacción es menor y es posible usar rifampicina y EFV con o sin modificar la dosis de los últimos. En caso de uso del inhibidor de integrasa Raltegravir concomitantemente con rifampicina se debe considerar usar el doble de la dosis del primero. Un estudio reciente mostró similar eficacia de RAL en dosis habituales que en dosis doble en asociación con rifampicina, pero con mayor frecuencia de resistencia a inhibidores de integrasa en el grupo con dosis estándar (88,337). (Nivel de evidencia: 1)

Finalmente, en tuberculosis como en otras infecciones en inmunocomprometidos, se puede producir una exacerbación clínica de la enfermedad con la recuperación del estado inmune y de la capacidad de respuesta inflamatoria previamente debilitada. La TAR puede inducir esta recuperación y producir el cuadro clínico del síndrome de reconstitución inmune (SRI) en casos de coexistencia de tuberculosis, incluso con tratamiento antituberculoso. A mayor inmunodepresión inicial y mayor recuperación inmune inducida por TAR, mayor frecuencia y severidad del fenómeno (84). Todo esto ha llevado a que frente a la comorbilidad se deba ser

cauto con la selección tanto del tratamiento para ambas condiciones como la oportunidad de su inicio. Frente a la coinfección activa debe primar el inicio a la brevedad del tratamiento de la tuberculosis. El momento de la iniciación de la TAR no estaba completamente definido, sin embargo 3 estudios recientes en más de 2.000 pacientes con infección por VIH y enfermedad tuberculosa demostraron una significativa reducción de la progresión a SIDA y muerte con el inicio precoz de TAR cuando la enfermedad por VIH está avanzada, pese a un aumento en la incidencia de SRI en los pacientes que iniciaban TAR durante la fase de tratamiento antituberculoso diario. El inicio de TAR en las primeras 2 semanas (4 en uno de los estudios) redujo significativamente la mortalidad en pacientes con $CD4 < 50$ células/mm³ respecto del inicio a las 8 a 12 semanas posteriores al tratamiento antituberculoso o en la segunda fase de éste (338,339,340) (Nivel de evidencia: 1). Previamente se había demostrado mayor mortalidad con el inicio secuencial de TAR, vale decir posterior al término del tratamiento antituberculoso para cualquier recuento de linfocitos CD4 (338).

El tratamiento de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes con infección por VIH es el mismo que el que aplica la Norma del Programa Nacional de Tuberculosis para personas sin infección por VIH (341). En pacientes con infección por VIH es particularmente importante que la fase intermitente de tratamiento antituberculoso sea con 3 dosis semanales.

En pacientes con TB latente (PPD > 5 mm, IGRA+, radiografía de tórax con secuelas antiguas o antecedente de PPD previo + no tratados) se debe hacer quimioprofilaxis con HIN por 9 meses (Grado de Recomendación: A) y considerar el inicio de TAR, independiente de CD4 (Grado de Recomendación: C)

El tratamiento de la tuberculosis debe ajustarse a la Norma del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis en su capítulo para personas coinfectadas con VIH (Grado de Recomendación : C)

En casos de diagnóstico de tuberculosis en pacientes en TAR, se recomienda mantener la TAR e iniciar tratamiento antituberculoso de inmediato (Grado de Recomendación: A)

La rifampicina debe formar parte del tratamiento y no se deben incluir IP en la TAR por lo que, si el paciente los estaba recibiendo, debe cambiarse a Efavirenz en dosis habituales o Raltegravir en dosis habituales o dobles, según el riesgo de fracaso y resistencia de la TAR (Grado de Recomendación : A)

Pacientes con bajo riesgo de progresión ($CD4 > 200$ células/mm³) pueden iniciar TAR luego de 8 semanas de tratamiento antituberculoso, al momento de pasar a la fase trisemanal (Grado de Recomendación: A)

En pacientes con mayor inmunodepresión se recomienda iniciar TAR más precozmente, pero no antes de 2 semanas de tratamiento antituberculoso, con estricto control clínico para detectar precozmente SRI, que es más frecuente (Grado de Recomendación: A)

En casos de tuberculosis con compromiso del sistema nervioso central y/o de pericardio, el SRI puede ser más grave, el mejor momento de inicio de TAR no está definido y la decisión debe ser individualizada (Grado de Recomendación: B)

d7. TAR con alteraciones renales, hematológicas o neurocognitivas

Nefropatía en el Paciente con VIH:

Es una comorbilidad de creciente importancia que incluye el daño renal previo y posterior a la terapia antirretroviral. Es expresión del envejecimiento más rápido de los pacientes y una compleja interacción de factores de riesgo como hipertensión, edad, sexo masculino, diabetes, tabaquismo, el VIH mismo, TAR, antimicrobianos y otras (342). Existe una alta tasa de disfunción renal asintomática, mayor que una población semejante no VIH (343). (Nivel de evidencia: 2) Datos de la cohorte EuroSIDA sitúan a la insuficiencia renal como la 4ª causa de muerte entre las patologías no VIH (344).(Nivel de evidencia: 2)

Nefropatía previa a TAR: La nefropatía asociada al VIH (NAVIH) está circunscrita en un 90 % a la raza negra (345,346,347,348) y su incidencia decrece en la era de TAR (345,346). Hay estudios que posicionan a la etnia hispánica en segundo lugar de prevalencia de disfunción renal. Otras patologías emergentes y que ahora son más frecuentes que la NAVIH son:

- Glomerulosclerosis focal y segmentaria clásica
- Glomerulonefritis por complejos immune (80% caucásicos) (345,346)
- Microangiopatías trombóticas
- Necrosis tubular aguda (345,346)

La función renal decrece progresivamente con mayores cargas virales y CD4 más bajos en pacientes vírgenes a TAR. Un 30% de los pacientes puede desarrollar proteinuria y un 4 % de ellos llega a tener insuficiencia renal crónica (349,350,351). Un estudio de la cohorte FRAM encontró que la medición de creatinina y proteinuria son menos sensibles que la medición de microalbuminuria. Un 28% de los pacientes ingresaron con microalbuminuria o VFG < 60 ml/min/1,73m². A los 5 años de seguimiento la mortalidad fue de 48% entre los que tenían ambos factores, 23% en los con FG <60 ml/min/1,73 m², 20% en los con albuminuria y 9% los que no tenía ninguna de los dos (352,353,354). (Nivel de evidencia: 2) La presencia de microalbuminuria antecede a la proteinuria (352,353,354), más aún, un nivel de microalbuminuria sobre lo normal medio a alto es un predictor de insuficiencia renal (355).

Rol protector de la TAR: La VFG decrece más rápido en pacientes sin TAR respecto de pacientes con TAR (356). Esto es un fuerte argumento para iniciar TAR en pacientes con albuminuria > 30 mg/ml o función renal en descenso, independiente de su nivel de CD4. El estudio SMART mostró que los pacientes con TAR continua tuvieron un menor riesgo de enfermedad renal comparados con los de TAR intermitente (90,357).(Nivel de evidencia: 1)

Insuficiencia renal aguda: Es frecuente en pacientes hospitalizados con VIH. Factores de riesgo son CD4 bajo, antigüedad de TAR, coinfección con virus de hepatitis C y daño renal preexistente. Puede ser causada por efectos tóxicos de la TAR o agentes nefrotóxicos como aminoglicósidos, Anfotericina, Cotrimoxazol y Aciclovir (349,350). Se asocia con alto riesgo de falla renal terminal, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y muerte (358).

Insuficiencia renal crónica: La prevalencia es de 2% a 10% siendo menor la insuficiencia renal severa (358). Los factores de riesgo son edad avanzada, género femenino, bajos CD4, IRA previa, coinfección VHC, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial y exposición a TDF (359,360,361).(nivel de evidencia: 1)

Nefrotoxicidad por antirretrovirales:

Inhibidores de Proteasa: Atazanavir con RTV puede causar ocasionalmente nefrolitiasis y a veces IRA (362).

Tenofovir: existen numerosos estudios de corte transversal que muestran toxicidad por TDF. Un estudio reciente francés identificó a TDF como predictor independiente de disfunción tubular proximal (363). Otro estudio en EE.UU. mostró que individuos expuestos a TDF tuvieron mayores disminuciones de VFG y mayor riesgo de disfunción tubular proximal y discontinuación comparado con controles (364). Hallazgos similares arrojaron diversos estudios con medidas diferentes de función renal (365,366,367,368,369,370). Un metaanálisis de 2010 con 17 estudios con 9 series randomizadas mostró un bajo riesgo para IRA y disminución de VFG pero el seguimiento fue por tiempos relativamente cortos (371). Un estudio con seguimiento a largo plazo comparando TDF versus ABC encontró una mayor progresión a 2 años hacia estados 2 y 3 de insuficiencia renal crónica de 49% y 5.8% respectivamente comparados con 24% y 0% para ABC (372).(Nivel de evidencia: 1)

A todo paciente VIH (+) se le debe solicitar al inicio (Grado de Recomendación: B):

- Creatinina
- Clearance de creatinina o cálculo de la función renal
- Orina completa para estimar proteinuria
- Idealmente microalbuminuria

Si hay sospecha de nefropatía por complejos inmune por proteinuria y/o deterioro de la función renal se debe comenzar TAR independiente de CD4 (Grado de Recomendación: B)

En pacientes con Tenofovir con VFG <de 60 mL/min/1,73 m² se deben medir estos parámetros cada 6 meses agregando fósforo sérico, glucosuria y fosfaturia si se dispone (Grado de Recomendación: B)

TDF debe ser discontinuado si hay deterioro de función renal (Anexo 7) (Grado de Recomendación: A)

Otros antirretrovirales a ajustar cuando la VFG cae de 50 ml/min son 3TC y ddl. 3TC debe ser usado en forma separada y no coformulada. Los demás ARV no requieren ajuste salvo Maraviroc cuando se combina con IP/r y la VFG cae de 80 ml/min (Grado de Recomendación : A)

Trombocitopenia inmune por VIH:

Puede ocurrir en cualquier etapa de la infección por el VIH, pero es más común a mayor inmunodeficiencia (373,374,375) (Nivel de evidencia: 1). La incidencia de plaquetopenia bajo 150.000/ml es de 10% a 30 % y bajo 50.000 es de 2.5% a 9 % (376). 2/3 de los pacientes tienen CD4 sobre 200 céls/mm³. Actualmente la TAR es la indicada inicialmente para todo paciente con trombocitopenia menor de 100.000/ml (377).

Déficit neurocognitivo asociado al VIH:

El deterioro de la cognición por VIH se conoce como “trastornos neurocognitivos asociados al VIH” (HAND en su sigla anglosajona) (378). Aún en sus formas más leves, se asocia con peor adherencia a la terapia, menos habilidad para realizar las tareas diarias más complejas (379,380,381) (Nivel de evidencia: 1), peor calidad de vida, dificultad en obtener empleo y sobrevida más corta (382). Se distinguen 3 formas de HAND, la más severa es la demencia asociada al VIH que disminuye en la era de la TAR (383). Las formas más leves, el trastorno neurocognitivo asintomático (ANI) y el trastorno neurocognitivo leve (MND) permanecen estables, incluso se piensa que han aumentado (384). Además, como los pacientes con VIH sobreviven más, puede haber un efecto combinado del envejecimiento cerebral más rápido y la activación inmune crónica sobre el SNC (385).

La evidencia muestra que se logran modestas mejorías en las funciones neurocognitivas, especialmente en atención, velocidad de procesamiento y rendimiento ejecutivo. El grado de mejoría correlaciona con los cambios en CD4. Las TAR con mejores distribuciones en SNC o

penetración han sido asociadas con mejores resultados en algunas series, pero los resultados no son consistentes, requiriéndose estudios randomizados y con mayor cantidad de pacientes. Los beneficios de cambiar TAR para mejorar la penetración al SNC (score CPE) no se han probado, sin embargo si no hay otra explicación para un deterioro de la función neurocognitiva se puede intentar. No se ha demostrado beneficio de otras sustancias como minociclina, ácido valproico, nimodipino, memantina, psicoestimulantes. También es limitada la evidencia del beneficio de la TAR temprana en la prevención del HAND.(381)

El diagnóstico y seguimiento del HAND debe hacerse con test suficientemente sensitivos, como la Escala de Demencia VIH (EDVIH) (Anexo 16). Este test neuropsicológico incluye 5 de los dominios neurocognitivos: verbal, lenguaje, atención, memoria de trabajo, abstracción, función ejecutiva, aprendizaje, recuerdo, velocidad de procesamiento de información y motricidad fina (378). El test ha sido estandarizado y validado para detección de HAND en pacientes hispanoparlantes y debe ser interpretado por profesionales apropiadamente entrenados.

Es necesario evaluar la función neurocognitiva de todo paciente con VIH, ya que hay limitada experiencia para evaluar sólo los sintomáticos o los pacientes con factores de riesgo reconocidos para HAND (Anexo 16) (Grado de Recomendación: B)

El screening debe efectuarse en lo posible antes del inicio de TAR y, en los pacientes de alto riesgo, debe repetirse cada 6 a 12 meses. En los de bajo riesgo se recomienda repetir cada 12 a 24 meses (Grado de Recomendación: C)

El screening debe efectuarse rápidamente si hay evidencia de deterioro clínico neurocognitivo y la frecuencia debe aumentar si (Grado de Recomendación: B):

- Se demuestra empeoramiento de la enfermedad por el VIH
- Tiene una historia de CD4 bajo los 200 céls/mm³
- Está sin TAR
- No alcanza supresión virológica a pesar de TAR
- Desarrolla nuevos síntomas o signos neurológicos o los empeora

Debe efectuarse un diagnóstico diferencial con otras comorbilidades que pueden confundirse con HAND y agravarla (Grado de Recomendación: B)

d8. TAR en la infección primaria

La Infección primaria por VIH incorpora 2 conceptos:

- Infección aguda (IA-VIH): se define por la presencia de cargas virales altas en ausencia de anticuerpos anti VIH por ELISA, con Western Blot negativo o indeterminado (< 3 bandas).
- Infección reciente (IR-VIH): es la documentación de anticuerpos anti VIH, con antecedentes de anticuerpos anti VIH negativos en los seis meses previos.

Una vez adquirido el VIH y luego de un periodo de incubación de 2 a 4 semanas, la IA-VIH suele manifestarse como una enfermedad sintomática llamada Síndrome Retroviral Agudo (SRA), que se asocia a cargas virales altas, a una importante depleción de Linfocitos T CD4+ en todo el organismo y al establecimiento de la latencia del virus (386,387). En un porcentaje de los casos, la IA-VIH pasa inadvertida por la falta de sospecha y la poca especificidad de las manifestaciones (388). La presentación más frecuente del SRA es la de un síndrome mononucleósico, con fiebre, faringitis, linfadenopatias, exantema y úlceras orales. Sin embargo la gama de presentación es amplia, desde infecciones asintomáticas a pacientes con compromiso SNC, pudiendo incluso presentarse con infecciones oportunistas asociadas a la baja de Linfocitos T CD4+ (389).

Cuando se sospecha en base a la clínica un SRA, la detección de ARN viral por PCR es la técnica indicada para confirmarlo (390). Los niveles esperados de ARN viral en IA-VIH son altos, en general sobre 100.000 copias/ml. La sensibilidad de este test es 100%, pero puede haber falsos positivos en un bajo porcentaje de los estudios, sospechándose esta situación por niveles de ARN viral inferiores a 10.000 copias/ml (391). La disponibilidad de test de Elisa de 4ª generación, que además de detección de anticuerpos para VIH 1 y 2, permite la detección del antígeno viral p24, ha mejorado significativamente la capacidad de diagnóstico precoz de infección aguda, especialmente cuando no se dispone de acceso fácil a carga viral, ya que esta técnica tiene un periodo ventana de sólo 2 semanas (392).

El riesgo de transmisión sexual y vertical de la infección por VIH, está relacionado al nivel de carga viral, que en la IA-VIH es muy alta (393). El esfuerzo sanitario a través de campañas de tamizaje, de detectar un mayor número de individuos con infección crónica por VIH, con el objetivo de optimizar el momento de inicio de terapia y de disminuir la transmisión del virus, genera también un mayor índice de sospecha del SRA en personal de salud, lo que lleva a un progresivo mayor reconocimiento de este cuadro.

El tratamiento precoz de la infección aguda reduce el número de células infectadas, permitiendo a algunos pacientes mantener el control virológico en forma prolongada aunque se suspenda la terapia antiviral (394,395). Estos hallazgos no son absolutamente reproducibles y hay estudios que muestran rebote viral en la mayoría de los pacientes tratados precozmente en infección aguda, posterior a suspensión de terapia (396,397).

El potencial beneficio del inicio precoz TAR en erradicar la infección, como se planteó en un inicio (398), no parece posible ya que la integración del virus a las células blanco es muy precoz en el curso de la infección aguda (399). La posibilidad de retardar la progresión de la enfermedad al establecer un nivel de carga viral más bajo que sin tratamiento y por tanto una menor declinación del recuento de CD4, sería otra de las ventajas teóricas de un tratamiento precoz (400,401,402,403,404). La limitación de esta estrategia está dada por la profunda e irreversible depleción de los linfocitos T CD4+ del tubo digestivo y de otros tejidos linfáticos, que ocurre precozmente en el curso de la IA-VIH. Este daño del tejido linfático intestinal (GALT), permite la translocación de productos bacterianos desde el intestino a la circulación sistémica y la activación del sistema inmune, que conduce a la depleción de linfocitos CD4 circulantes (386). El inicio de la TAR antes de la destrucción del GALT podría tener consecuencias beneficiosas (405), pero la ventana temporal para obtener este beneficio es estrecha y requeriría un diagnóstico y tratamiento muy precoz.

A pesar de alguna evidencia clínica que favorece tratar a todos los pacientes con SRA (406,407) (Nivel de evidencia: 2), los beneficios a largo plazo no han sido probados y no hay consenso en iniciar TAR a todo paciente en infección aguda, excepto casos muy sintomáticos y prolongados, en compromiso SNC, CD4 < 350 en cualquier momento dentro de SRA, cuando hay infecciones oportunistas en SRA y en el embarazo. Si se decide tratar, se recomienda hacerlo en el marco de ensayos clínicos que agreguen más información sobre el eventual beneficio de esta intervención.

El síndrome retroviral agudo leve y/o autolimitado no constituye indicación de inicio de TAR. La TAR en el SRA está indicada cuando (Grado de Recomendación: A):

- Se acompaña de un evento definitorio de SIDA
- CD4 caen bajo 350 células/mm³ durante el SRA
- SRA severo y prolongado (fiebre persistente más de una semana, linfadenopatías persistentes y/o significativas, diarrea, baja de peso, trombocitopenia)
- SRA con compromiso de Sistema Nervioso Central o Periférico
- SRA en embarazo independiente de la edad gestacional

Se puede considerar el inicio de TAR durante el SRA con el objeto de reducir el riesgo de transmisión en parejas serodiscordantes, con baja adherencia a medidas de prevención secundaria de la transmisión (Grado de Recomendación: A)

En caso de definirse por algunas de las razones señaladas el inicio de TAR en SRA (Grado de Recomendación: C)

- Debe hacerse en forma protocolizada con un registro especial del caso.

- Mientras no existan evidencias en el país de resistencia basal significativa o estudios que favorezcan el uso de alguna droga sobre otra, los esquemas a utilizar son los mismos que en infección crónica
- Una vez iniciada TAR en SRA, debe mantenerse indefinidamente
- La recomendación de tratamiento en pacientes con infección reciente (no SRA) por VIH (<6 meses), se debe guiar por las recomendaciones para inicio de tratamiento en pacientes crónicos.

e. Monitoreo de pacientes en TAR

e1. Seguimiento con exámenes generales, CD4 y CV

En aquellos pacientes que inicien TAR se deben efectuar al menos los siguientes exámenes de laboratorio (Anexo 4) (Grado de Recomendación: A)

- Primer mes: Hemograma y VHS, pruebas hepáticas, glicemia, estudio de lípidos. Aquellos con insuficiencia renal basal o que reciban Tenofovir deben ser monitorizados con creatininemia y orina completa.
- Tercer mes: Hemograma y VHS, pruebas hepáticas, glicemia, estudio de lípidos, recuento de linfocitos CD4 y CV.

En pacientes con TAR exitosa, se debe efectuar cada 4-6 meses (Grado de Recomendación: A):

- Hemograma y VHS
- Recuento de linfocitos CD4 y CV
- Al menos 1 vez al año, se debe efectuar:
 - pruebas hepáticas
 - estudio de lípidos
 - perfil bioquímico
 - creatininemia y orina completa
 - VDRL o RPR, HBsAg y Anti-VHC (en seronegativos)
 - PAP en las mujeres

e2. Interrupciones de TAR

Esta estrategia ha sido dejada de lado fundamentalmente por el trabajo SMART (90) (Nivel de evidencia: 1) que mostró una peor evolución en mortalidad y morbilidad en la rama que suspendía la TAR, por lo que no se recomienda como práctica.

4. TRANSMISIÓN VERTICAL DEL VIH

Se denomina transmisión vertical del VIH a la transmisión de esta infección desde la madre al hijo/a durante la gestación, el parto y/o lactancia materna

No se conoce con exactitud por qué algunos hijos de madres VIH (+) se infectan y otros no, pero se han identificado factores de riesgo que aumentan y estrategias preventivas que disminuyen la tasa de transmisión. (13) El diagnóstico de VIH en la embarazada y la aplicación del protocolo completo para la prevención de transmisión vertical permiten reducir la tasa de transmisión de entre 13 a 48% hasta menos de 2%.(10,11) (Nivel de evidencia: 1)

La transmisión vertical del VIH, se produce en un 35% de los casos durante el embarazo y aproximadamente en un 65% durante el parto, por exposición del recién nacido a sangre materna, secreciones cervicovaginales o líquido amniótico. La lactancia materna agrega un riesgo adicional de 14% hasta 29%.(15) (Nivel de evidencia: 1)

Se han identificado factores que aumentan el riesgo de TV, siendo la Carga Viral (CV) materna el principal factor independiente de riesgo de transmisión. Cargas virales menores a 1.000 copias/mL se asocian a tasas de TV significativamente más bajas, pero no existe un umbral con el cual se pueda asegurar que no habrá infección del feto o recién nacido (RN). Ciertas infecciones de transmisión sexual (ITS) también aumentan el riesgo de transmisión. De igual forma niveles bajos de CD4 maternos son un factor de riesgo de TV, independiente de la CV.

Las intervenciones probadas para prevenir la transmisión vertical tiene máxima eficacia cuando se aplican durante el embarazo, parto y al recién nacido. Sin embargo, en situaciones de embarazo avanzado o parto en que los resultados confirmatorios no se obtendrán en forma oportuna, el beneficio de la aplicación de los protocolos supera ampliamente los riesgos de su uso en caso de falsos positivos. Estas consideraciones aplican también para los test rápidos.

a. Diagnóstico de la Infección por VIH en embarazadas y derivación

En el control de la gestación, se debe explicitar a la gestante la importancia de los exámenes y las intervenciones disponibles para disminuir la TV. Se debe entregar información clara y precisa que permita a la persona aclarar dudas y temores, así como valorar la necesidad de interconsultar a otros profesionales o especialistas.(12,14) (Nivel de evidencia: 4)

Se considera el acceso universal del test de detección de VIH a las gestantes, sin diagnóstico conocido de VIH y ofrecerlo en el primer control prenatal. En caso de denegación, se sugiere continuar orientando, educando y ofreciendo el examen en los controles posteriores, con énfasis en los beneficios del protocolo de prevención de transmisión vertical. (14) (Nivel de evidencia: 1)

Si el resultado del examen es negativo, se debe repetir entre la semana 32-34 de gestación en aquellas mujeres que tengan mayor riesgo de adquirir el VIH, ya sea por antecedentes de abuso de alcohol o drogas, parejas nuevas durante la gestación o multiparejas (mujeres en situación de calle, trabajadoras sexuales, etc), antecedentes de ella o su pareja de Hepatitis B, Hepatitis C, Tuberculosis, Sífilis u otra ITS y en casos conocidos de serodiscordancia y su pareja sea VIH (+). El segundo examen debe estar disponible también en aquellos casos en que la gestante lo solicite voluntariamente (14) (Nivel de evidencia: 1)

En el caso de gestantes, todo resultado reactivo en el nivel local debe ser informado al establecimiento de origen para iniciar las coordinaciones necesarias con el Centro de Atención de VIH/SIDA o el médico especialista correspondiente para evitar pérdida de seguimiento. (14) (Nivel de evidencia: 4)

Aquellas mujeres que llegan en trabajo de parto sin serología conocida para VIH, deben acceder a un test de tamizaje instrumental o visual, previa firma del consentimiento informado o de denegación, en caso de rechazo.(14) (Nivel de evidencia: 4)

El resultado "Reactivo" en este contexto de urgencia, considera a la paciente potencialmente positiva y se aplica el protocolo establecido de prevención de la transmisión vertical. (14) (Nivel de evidencia:1) La gestante debe ser informada de su situación indicando que se aplicará un protocolo preventivo, mientras se espera el resultado de confirmación. La muestra reactiva para VIH, debe ser sometida a un nuevo examen en el mismo laboratorio, en duplicado, utilizando el mismo test de tamizaje. En el caso de obtenerse resultados reactivos en al menos 2 de los 3 exámenes se debe enviar al Instituto de Salud Pública para la confirmación y aplicar algoritmo de confirmación

Recomendaciones

- Realizar un test de tamizaje VIH a toda gestante al ingreso del control prenatal.(Grado de Recomendación: A)
- Si el resultado del examen es negativo, **se debe repetir entre la semana 32-34 de gestación** en aquellas mujeres que tengan mayor riesgo de adquirir el VIH: por antecedentes de abuso de alcohol o drogas, parejas nuevas durante la gestación o multiparejas (mujeres en situación de calle, trabajadoras sexuales, etc), antecedentes de ella o su pareja de Hepatitis B, Hepatitis C, Tuberculosis, Sífilis u otra ITS y en casos conocidos de serodiscordancia y su pareja sea VIH (+). (Grado de Recomendación: A)
- Todo resultado reactivo a nivel local, debe ser enviado a confirmación al ISP. (grado de Recomendación: A)
- En las mujeres que llegan al parto sin serología para VIH conocida, se debe realizar un tamizaje para VIH urgente (instrumental o visual). Si éste resultara reactivo, aplicar de

inmediato el protocolo de prevención de transmisión vertical, incluyendo suspensión de la lactancia. (Grado de Recomendación: A)

b. Atención de gestantes VIH (+)

En aquellas gestantes cuyo examen resulta reactivo desde la semana 20 en adelante, sea éste el primer examen o corresponda al del tercer trimestre, la derivación es inmediata al Centro de Atención VIH o al especialista correspondiente, sin esperar la confirmación del ISP para la aplicación del protocolo de TV.

Los controles de embarazo, en el sistema público se realizan en unidad de Alto Riesgo Obstétrico, y los controles de VIH en los Centros de Atención de VIH/SIDA; en el sistema privado de salud los controles serán realizados por los médicos especialistas en los establecimientos de su red.

La atención de la gestante VIH (+), debe incluir anamnesis, examen físico y obstétrico completo, así como exámenes que permitan monitorear el estado de salud e identificar co-morbilidades.

Se ha demostrado beneficio cuando la atención del embarazo, el parto y del recién nacido es otorgada por un equipo multidisciplinario experto en el manejo de la infección VIH. Este equipo debe considerar: un médico tratante de VIH, un obstetra que maneje temas de alto riesgo obstétrico, un matrn/a, un pediatra así como profesionales de salud mental y de apoyo social en caso necesario. Cada maternidad debe designar un obstetra encargado VIH, responsable de la aplicación del protocolo en el establecimiento y su difusión en los diferentes niveles de atención, además será Interconsultor para casos especiales o para solucionar las dudas que puedan surgir en el manejo de alguna paciente. (14) (Nivel de evidencia: 2)

c. Exámenes de Monitoreo y etapificación

La etapificación clínica e inmunológica de la infección VIH en la gestante, permite determinar sus propios requerimientos de TAR y eventualmente modificar el momento de inicio y el tipo de TAR, para ello, se debe efectuar los siguientes exámenes: (Nivel de evidencia: 3)

- CD4 y CV para definir necesidad de tratamiento por su propia condición.
- Genotipificación viral en caso de protocolo previo de prevención de TV, o en caso de primoinfección VIH durante el embarazo o en caso de pareja VIH (+) que esté en TAR. La realización de la genotipificación no debe retrasar el inicio de TAR, la cuál debe ajustarse a las recomendaciones nacionales sin esperar el resultado de este examen.
- Control de CD4 y Carga Viral a las 6 semanas de inicio de TAR, para evaluar respuesta.
- En el control de 34 semanas se debe repetir CD4 y CV cuyo resultado determinará la conducta obstétrica (vía de parto).

Exámenes generales al ingreso: Adicional a los exámenes específicos de la infección por VIH, se deben realizar: (Nivel de evidencia: 3)

- Hemograma
- Perfil bioquímico (PBQ) que incluya pruebas hepáticas y creatininemia
- Perfil lipídico
- Grupo y Rh, test de Coombs indirecto
- Orina completa y urocultivo
- VDRL o RPR, si no se lo ha realizado, o le corresponde por edad gestacional o por control de Sífilis.
- Pesquisa de otras ITS
- Antígeno de superficie para hepatitis B y anticuerpo anticore de virus hepatitis B
- Serología para virus hepatitis C
- Serología para *Toxoplasma gondii* IgG e IgM
- Serología de enfermedad de Chagas
- PPD
- PAP

Ecografía a las 11 a 14 semanas (antes de las 18 semanas) para determinar edad gestacional (EG) y fecha de última regla (FUR) operacional, si procede.

Exámenes en los siguientes controles

- Realizar evaluación ecográfica excluyendo procedimientos invasivos (409). (Nivel de evidencia: 1)
- Ecografía de primer trimestre ya señalada para precisar edad gestacional.
- Ecografía morfológica de segundo trimestre (18 a 24 semanas)
- Ecografía 30-34 semanas para control de crecimiento fetal.
- Ecografía extra según evolución clínica
- Perfil lipídico y perfil bioquímico (a las 28 semanas)
- Sedimento urinario (a las 28 semanas)
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral, PTGO (24 a 28 semanas).

En el manejo de las gestantes VIH (+), se recomienda:

- Aquella gestante con examen reactivo, obtenido desde la semana 20 en adelante, debe ser derivada de inmediato al médico tratante de VIH sin esperar la confirmación del ISP para la aplicación del protocolo de TV. (Grado de Recomendación: A)

d. Cuándo iniciar TAR

Gestantes sin TAR previa con y sin requerimiento propio de TAR

La mayoría de los casos de TV se producen en el periparto, especialmente durante el parto. Por ello se debe alcanzar una CV indetectable en la última fase del embarazo y parto, lo que se mide en la semana 34. Sin embargo frente a CV muy altas incluida la primoinfección, el riesgo de TV aumenta así como los tiempos necesarios para lograr una disminución de la CV a niveles inferiores a 1.000 copias/mL.(410) (Nivel de evidencia: 1)

Por otra parte, debido a la toxicidad de los ARV, se intenta limitar su uso al período de máxima eficacia, considerando riesgos y beneficios de exponer a la madre y al feto a estos fármacos por un período de tiempo mayor.(245)

A las mujeres asintomáticas que no requieren TAR por su propia salud, deben iniciar tratamiento TAR para prevención de la transmisión vertical (245).(Nivel de evidencia: 2) Es importante considerar un esquema adecuado de tres drogas que permita la supresión viral en forma oportuna y continuar TAR post parto.(14, 245)(Nivel de evidencia: 1)

En este escenario, se debe iniciar TAR **en la semana 20**, una vez finalizado el período de organogénesis. En los casos de CV > de 100.000 copias/mL, se debe adelantar el inicio de TAR a la semana 14. (245) (Nivel de evidencia: 1)

Sin embargo, las mujeres sin TAR previa con indicación de TAR por su condición clínica y/o inmunológica deben seguir las recomendaciones de TAR para adultos, de acuerdo a los criterios de inclusión vigente, en cuyo caso debe iniciar tratamiento independientemente de la CV y la semana de gestación, teniendo en cuenta las drogas recomendadas para embarazo (14).(Nivel de evidencia: 1)

Se recomienda:

- Iniciar TAR para la prevención de la transmisión vertical del VIH en embarazadas sin tratamiento previo a partir de la semana 20 de gestación. (Grado de Recomendación: A)
- La TAR debe iniciarse en la semana 14 cuando la CV es mayor de 100.000 copias/mL. (Grado de Recomendación: A)
- La TAR debe iniciarse de inmediato si la embarazada tiene criterios clínicos o inmunológicos de inicio de TAR. (Grado de Recomendación: A)
- Si la seroconversión se produce durante la gestación, deberá iniciarse TAR de inmediato. (Grado de Recomendación: A)
- Todas las gestantes que inician TAR para Prevención de la Transmisión Vertical, **deben continuar el tratamiento post parto**. (Grado de Recomendación: A)

e. Con qué iniciar TAR

Combinación de análogos nucleósidos a usar

La elección de la combinación de Inhibidores Nucleósidos de la Transcriptasa Reversa (INTR) a utilizar para la prevención de TV depende de su eficacia en reducir la TV, su toxicidad en la embarazada y el recién nacido, así como el riesgo teratogénico. La FDA clasifica los medicamentos de acuerdo al riesgo de teratogenicidad en 5 categorías (Anexo N° 17), encontrándose los INTR en categorías B o C. La mayor experiencia de uso de INTR en embarazo se tiene con AZT (categoría C) que ha demostrado alta eficacia en reducir la TV del VIH, incluso usado como monoterapia y con efectos protectores de la transmisión que van más allá de su acción reduciendo la CV materna. La resistencia a AZT es baja por su alta barrera genética, por lo que en general no existen limitaciones importantes para su uso en relación a eficacia. En lo que respecta a toxicidad, el uso de AZT durante el embarazo no ha sido asociado a una mayor incidencia de anemia severa o neutropenia, como tampoco su asociación con otros INTR, excepto ddl. Sobre 3.000 embarazos expuestos a AZT y 3TC no se ha demostrado una mayor incidencia de malformaciones en los fetos expuestos. Por lo que debe intentarse siempre, incluir el AZT en los esquemas.

Lamivudina, en combinación con AZT, ha demostrado mayor eficacia en prevenir la TV que AZT en monoterapia. No hay suficiente evidencia comparativa de la eficacia de otras combinaciones de INTR en la prevención de la TV. (12) (Nivel de evidencia: 1) En particular con Tenofovir (TDF) existe poca evidencia de su seguridad en embarazo y preocupación por sus potenciales efectos óseos en el feto. (244, 245) (Nivel de evidencia: 3)

Si existe anemia o neutropenia basales o secundarias a toxicidad moderadas a severas grados 3 y 4 respectivamente (Anexo N° 8b), se indica cambiar Zidovudina por Abacavir, previa realización del test de HLA-B*5701. (411,412,413) (Nivel de evidencia: 2) En mujeres con HLA-B*5701 positivo no se debe iniciar Abacavir y se usa la asociación de Tenofovir con Lamivudina o Emtricitabina.(12) (Nivel de evidencia:3)

Tercera droga a usar

Lopinavir/ritonavir ha demostrado elevada actividad antiretroviral intrínseca y hay estudios que comprueban su eficacia y seguridad en el embarazo. Existe también amplia evidencia con el uso de Saquinavir reforzado con Ritonavir, que también es de eficacia probada. Existen diferencias en la farmacocinética de los IP en la embarazada especialmente durante el último trimestre, sin embargo la evidencia de eficacia virológica de estos ARV en embarazo no avalan variaciones en la dosificación.(12) (Nivel de evidencia:2)

Nevirapina, ha sido ampliamente usada en la prevención de la TV, pero su uso se ha asociado con la aparición de resistencia viral, tanto en la madre como en los niños que nacieron con infección por VIH a pesar de la profilaxis, limitando las opciones terapéuticas futuras del binomio. Por otra parte en mujeres tiene una mayor incidencia de toxicidad hepática e hipersensibilidad, en particular cuando los recuentos CD4 maternos son mayores de 250 células/mm³. En mujeres con recuentos inferiores a 250 células/mm³ y que no han recibido Nevirapina previamente, podría considerarse su uso, en particular si existe contraindicación relativa para el uso de inhibidores de proteasa. (148,149,414,415,416) (Nivel de evidencia: 2)

Resumen

- Se indica el uso de AZT/3TC en la prevención de la transmisión vertical del VIH. (Grado de Recomendación: A)
- Si existe anemia o neutropenia grados 3 y 4 respectivamente, se indica cambiar Zidovudina por Abacavir. (Grado de Recomendación: A)
- En mujeres con HLA-B*5701 positivo no usar Abacavir, indicar Tenofovir con Lamivudina o Emtricitabina. (Grado de Recomendación: A)
- Como tercera droga indicar Lopinavir/ritonavir o Saquinavir/ritonavir. (Grado de Recomendación: A)
- El uso de Nevirapina, se puede considerar en pacientes con recuentos CD4 menores a 250 células/mm³. (Grado de Recomendación: A)

Monitoreo de la embarazada en TAR

La eficacia de la TAR se mide con la disminución de la Carga Viral. Una TAR se considera eficaz si hay una disminución de alrededor de 1 logaritmo (log) de la CV a las 2 semanas de iniciada la TAR y 1,5 log. a las 4 semanas. Para ser considerada eficaz, la TAR debe lograr una disminución de 2 log. de la CV entre las 28 y 34 semanas de embarazo.(417,418) (Nivel de evidencia: 1)

A las 6 semanas de iniciada la terapia, deberá controlarse CV y posteriormente en forma mensual hasta que se haga indetectable. En la semana 34 debe realizarse una CV para definir conducta obstétrica, para adicionar otro ARV, si fuera necesario y determinar TAR del recién nacido.(12,417,418) (Nivel de evidencia: 2)

Resumen

- Se debe controlar CV a las 6 semanas de iniciada TAR durante la gestación y posteriormente en forma mensual hasta la semana 34. (Grado de Recomendación: B)
- Carga Viral de semana 34 de gestación define conducta obstétrica y TAR adicional al binomio.(Grado de Recomendación: A)

f. Antiretrovirales o combinaciones restringidas durante el embarazo

La infección VIH por si misma no aumenta el riesgo de malformaciones congénitas. (419) Existe un registro colaborativo de embarazadas expuestas a TAR, el "Antiretroviral Pregnancy Registry International" (APRI), con datos de más de 15.451 pacientes expuestas a TAR entre 1989 y julio de 2013 encuentra una prevalencia de 2,9% de defectos congénitos por 100 recién nacidos vivos entre las pacientes que recibieron TAR en cualquier momento del embarazo. Cifra similar a la observada en las embarazadas que recibieron TAR en el primer trimestre del embarazo, la prevalencia fue de 2,9% y en las que lo hicieron en el segundo y tercer trimestre fue de 2,8%. Estas cifras no difieren del 2,72% por 100 nacidos vivos de defectos congénitos reportada por CDC's birth defects surveillance system (MACDP) en Estados Unidos. De acuerdo a la FDA, los ARV están clasificados mayoritariamente en categorías B o C, es decir que su seguridad no está demostrada en humanos y los estudios en animales no muestran riesgos para el feto o no son concluyentes (Anexo N° 17). Cabe destacar que Efavirenz, un INNTR de uso frecuente en TAR de primera línea, es el único ARV en categoría D de la FDA en base a evidencia en animales de un significativo mayor riesgo de malformaciones del tubo neural,(420) APRI informa que existen 18/766 casos retrospectivos de malformaciones del tubo neural en RN expuestos a EFV durante la organogénesis. También APRI ha registrado una incidencia de malformaciones congénitas de 4,78% en RN de embarazadas que recibieron ddl durante el primer trimestre en comparación con un 1% en embarazadas expuestas más tardíamente durante la gestación, pero no se demostró un patrón definido que hiciera sugerir restringir su uso.(421) (Nivel de evidencia:1)

Los datos de seguridad de la TAR para el feto son limitados. De los datos disponibles, se puede destacar:

1. Zidovudina (AZT) es segura al menos a corto y medio plazo, aunque un estudio sugirió riesgo de toxicidad mitocondrial en niños; (421)
2. EFV es un fármaco potencialmente teratógeno, por lo que está contraindicado al menos durante el primer trimestre; (421, 422) (Nivel de evidencia:2)
3. Los fármacos antiretrovirales más seguros en el embarazo son LPV, ATV, NVP, ZDV y 3TC.(421)

En embarazadas que sea necesario el uso de Atazanavir , éste debe asociarse siempre a ritonavir y aumentar la dosis de Atazanavir a 400mg en embarazadas previamente expuestas a TAR , en el segundo y tercer trimestre, o con uso concomitante de Tenofovir o inhibidores de receptores H2 (423,424, 425)

El uso de otros antiretrovirales durante el embarazo debe ser evaluado caso a caso y a medida que nuevos estudios revelen su seguridad

La probabilidad de que el uso de TAR, especialmente con IP, se asocie a parto prematuro ha sido ampliamente investigada, sin embargo la evidencia actual no sugiere un riesgo mayor de parto de pretérmino por el uso de ARV.(426) (Nivel de evidencia:1)

Otra consideración a tener en cuenta al usar ARV durante el embarazo es la potencial toxicidad materna. Los INTR tienen afinidad variable por la DNA polimerasa gamma mitocondrial lo que puede determinar una depleción del ADN y disfunción de la mitocondria. Se ha observado que esta forma de toxicidad es más frecuente en mujeres. Clínicamente se puede presentar con neuropatía, miopatía, cardiomiopatía, pancreatitis, esteatosis hepática o acidosis láctica. Se han descrito casos de acidosis láctica fatal en mujeres que han recibido d4T o la combinación d4T-ddI, los 2 INTR en uso con mayor impacto en la DNA polimerasa. Esta complicación es similar e indistinguible del hígado graso agudo y el síndrome HELLP en el embarazo, que se correlacionarían con predisposición genética recesiva que se traduce en una disminución de la actividad mitocondrial en su función oxidativa de los ácidos grasos.(427) (Nivel de evidencia: 1)

La Nevirapina, un INNTR de amplio uso en la prevención de la transmisión vertical del VIH, se asocia a riesgo de hepatotoxicidad y rash inmunomediados. El riesgo se ha correlacionado con el uso en mujeres con CD4 > 250 células/mm³ al momento de recibirlo. No es claro que el embarazo aumente el riesgo de hepatotoxicidad, pero se han descrito casos fatales en embarazadas.(421, 428,429,430). (Nivel de evidencia:2)

Nelfinavir, ha sido ampliamente usado durante el embarazo para prevenir la transmisión vertical del VIH, sin embargo el registro sanitario para su uso fue retirado en Chile y otros países, debido a la presencia, en concentraciones superiores a las permitidas, de Etilmetanosulfonato (EMS), una sustancia teratogénica y carcinogénica originada en la etilación del mesilato.(14)

- Se recomienda no usar Efavirenz, Nelfinavir y la asociación de d4T-ddI en embarazadas. Se deben cambiar estas drogas en los esquemas terapéuticos en las mujeres con TAR previa, que se embarazan. (Grado de Recomendación: A)

g. Situaciones especiales

g1. Gestantes VIH (+) que ha estado en contacto con Ribavirina

Por los efectos teratogénicos, debe evitarse el embarazo en mujeres en tratamiento con Ribavirina y hasta 4 meses después de haberlo suspendido. También se debe evitar el embarazo, si la pareja está en tratamiento con Ribavirina o la ha recibido en los últimos 7 meses. (431). (Nivel de evidencia: 4)

Si la gestante ha estado expuesta por su propia condición o por su pareja, debe ser derivada de inmediato al médico que controla la hepatitis, e informar al equipo perinatal.

g2. Gestantes que han recibido TAR previa y actualmente están sin TAR

En estas personas se debe obtener una historia completa de las terapias usadas y de estudios genotípicos previos, hacer CV y recuento de linfocitos CD4 al ingreso, realizar genotipo aún estando sin TAR, e iniciar terapia basada en todos estos antecedentes, considerando las drogas recomendadas como seguras en el embarazo y el recuento de linfocitos en el caso de usar Nevirapina. (12). (Nivel de evidencia: 4)

Se debe incluir Zidovudina si es posible y adecuar luego el esquema de acuerdo al resultado del estudio genotípico, teniendo en consideración que la interpretación de un test de genotipo en pacientes con terapia suspendida es complejo y puede ocultar mutaciones. Por esto mismo se recomienda una carga viral a las 4-6 semanas de iniciado el esquema y si está fallando debe repetirse la genotipificación. (12)

g3. Mujeres en TAR que se embarazan

En estos casos se recomienda continuar TAR si está con carga viral indetectable, revisar esquema de tratamiento y cambiar drogas con riesgos teratogénicos (Efavirenz) y las que aumentan toxicidad (d4T), incluir Zidovudina en el esquema si es posible. Si está recibiendo Nevirapina y está con CV indetectable, se puede mantener el esquema, independiente del recuento de linfocitos CD4, que en estos casos no se ha asociado a hepatotoxicidad.(12.) (Nivel de evidencia: 4)

Si la gestante en TAR tiene CV detectable > 1.000 copias/mL, la realización de un estudio de genotipificación permitirá adecuar la TAR según los resultados de resistencia. Toda embarazada en TAR con una CV > 1.000 copias/mL en la semana 34, debe realizarse un examen de genotipo y adicionar una dosis de Nevirapina en el momento del parto. No se ha demostrado hepatotoxicidad con dosis única de Nevirapina en pacientes con CD4 mayores de 250 células/mm³. Los resultados del estudio de resistencia ayudan a seleccionar la TAR para el RN.(12) (Nivel de evidencia: 1)

g4. Gestante que llega en semana 32 ó más sin TAR

En estos casos aún se puede lograr una buena respuesta a TAR ya que, si bien la transmisión puede haber ocurrido durante el embarazo, el período de mayor susceptibilidad es periparto.(13) (Nivel de evidencia:1) Es fundamental tomar CD4 y CV basal urgente e iniciar TAR con Inhibidores de Proteasa sin esperar los resultados de los exámenes. Si se logra obtener rápidamente el recuento de linfocitos CD4 y éstos son menores de 250 células/mm³ es posible iniciar TAR con Nevirapina.(417). (Nivel de evidencia: 2)

g5. Gestante VIH (+) que llega al parto sin TAR previa

Si es posible deben tomarse muestras basales para CD4 y CV e iniciar inmediatamente Zidovudina endovenosa según esquema, más una dosis única de 200 mg de Nevirapina. Indicar AZT/3TC por 1 semana para reducir el riesgo de resistencia futura a Nevirapina, que tiene una vida media prolongada. Para la continuidad del tratamiento de la madre, se puede iniciar un IP postparto y mantener este esquema (AZT/3TC) hasta obtener los resultados de CD4 y CV e indicar el mejor esquema de acuerdo a sus condiciones. (12, 14) (Nivel de evidencia: 1)

Recomendaciones en situaciones especiales

Gestantes VIH (+) que ha estado en contacto con Ribavirina

- Evitar embarazo en mujeres que están o han estado expuestas a la Ribavirina. (Grado de Recomendación: A)
- Derivar a gestante expuesta a Ribavirina al médico que controla la hepatitis, e informar al equipo perinatal. (Grado de Recomendación: A)

Gestantes que han recibido TAR previa y actualmente están sin TAR

- En exposición previa a ARV y sin TAR actual, realizar genotipificación y diseñar esquema terapéutico en base a los antecedentes y el genotipo actual. (Grado de Recomendación: A)
- Se debe realizar CV entre la 4a o 6a semanas de iniciada la TAR y un nuevo estudio genotípico si hay fracaso, para ajuste de TAR. (Grado de Recomendación: A)
- Si ha habido uso de Nevirapina, aún en dosis única intraparto, utilizar Lopinavir/ritonavir en lugar de Nevirapina. (Grado de Recomendación: A)

Mujeres en TAR que se embarazan

- Mantener la TAR si están con CV indetectable. (Grado de Recomendación: A)
- Si el esquema contiene Efavirenz, cambiar por Lopinavir/ritonavir o por Saquinavir/ritonavir. (Grado de Recomendación: A)
- Realizar genotipificación en embarazadas en TAR con CV > 1.000 copias/mL y adicionar dosis única de Nevirapina en el momento del parto. (Grado de Recomendación: B)

Gestante que llega en semana 32 ó más sin TAR

- Tomar CD4 y CV e iniciar de inmediato TAR con AZT/3TC + IP reforzado. (Grado de Recomendación: A)
- Si $CD4 < 250$ células/mm³ se puede usar Nevirapina en lugar de un IP reforzado. (Grado de Recomendación: A)
- Si CV > 1.000 copias/mL, se puede adicionar dosis única de Nevirapina en el momento del parto. (Grado de Recomendación: B)
- Continuar con TAR post parto. (Grado de Recomendación: A)

Gestante VIH (+) que llega al parto sin TAR previa:

- Administrar Zidovudina endovenosa según esquema, dosis única de Nevirapina y como vía de resolución del parto: cesárea. (Grado de Recomendación: A)
- Usar AZT/3TC por 1 semana, agregar IP, hasta evaluar el mejor esquema para continuar tratamiento. (Grado de Recomendación: A)

h. Parto prematuro y rotura prematura de membranas

Gestante VIH (+) con amenaza de parto prematuro o rotura prematura de membranas son dos situaciones, que junto con el momento del parto, son consideradas de riesgo para la TV por lo que merecen una especial atención dentro de los cuidados médicos durante el embarazo.

h1. Amenaza de parto prematuro (APP)

La prematuridad es la principal causa de morbi-mortalidad perinatal en el mundo desarrollado,(432) suponiendo hasta el 70% de las muertes neonatales y la causa del 75% de la morbilidad.(433) Se le considera un síndrome cuyas causas son múltiples y que incluyen patologías placentarias, infecciosas, distensión uterina aumentada, etc. Algunos autores encuentran una asociación entre el parto de pretérmino y la infección por el VIH.(434) (Nivel de evidencia: 1) Las causas y mecanismos de la prematuridad en la infección por VIH son desconocidos y por tanto no existe ninguna estrategia preventiva que nos pueda garantizar la ausencia de prematuridad.

El riesgo de una APP, es que se produzca un parto antes de las 37 semanas. Su diagnóstico se basa en la presencia de contracciones uterinas y la aparición de modificaciones cervicales antes de esta fecha. Distintos autores han observado tasas significativamente superiores de prematuridad en la población de embarazadas seropositivas al VIH, (435) (Nivel de evidencia: 1) aunque los trabajos suelen resaltar la presencia de factores confundentes en este grupo de gestantes, que hacen aumentar dicha prevalencia, tales como la adicción a drogas o la ausencia de control prenatal.(436) (Nivel de evidencia: 2) Otros aspectos más específicos de la infección por el VIH que harían aumentar la prevalencia del parto de pretérmino serían el deterioro del estado inmune materno (437,438) o el tratamiento antirretroviral (439,440,441) sobre todo en el caso de pacientes que reciben TAR previa al embarazo.(442)

Debido a que el problema del parto prematuro es aún un tema que no está resuelto, deberán adoptarse todas las medidas necesarias para prevenirlo, de acuerdo a lo establecido en la Guía Prevención de Parto Prematuro vigente, en coordinación con el médico tratante de VIH/SIDA.

Deben adoptarse todas las medidas necesarias para prevenir el parto prematuro en gestantes con infección por VIH (14,443), entre otras:

- Realizar screening de las infecciones ginecológicas, relacionadas con el mayor riesgo de parto pretérmino, que incluya :
 - Anamnesis dirigida sobre flujo genital patológico
 - Especuloscopia y exámenes de laboratorio, si corresponde
- Incentivar la reducción del consumo de tóxicos como tabaco, alcohol y drogas.
- Procurar un buen estado nutricional durante la gestación.
- Evaluar competencia cervical, y la necesidad de un cerclaje, en los casos con antecedente de cirugía previa en el cuello uterino, lo anterior debido a la alta incidencia de displasia asociada a VIH.
- En casos de factores de riesgo para parto prematuro (prematuridad previa, RPM, corioamnionitis, metrorragia persistente de segundo trimestre), realizar cervicometría en semana 24 de gestación.
- Control semanal a partir de la semana 34 con monitorización fetal y si hay dinámica uterina, realizar tacto vaginal.
- Sólo se administra profilaxis antibiótica si está indicado por presencia de rotura prematura de membranas, colonización vaginal por estreptococo grupo B o cuadros infecciosos específicos.

En presencia de contracciones regulares, aunque las modificaciones cervicales sean escasas, se indica la administración, (junto con el tratamiento tocolítico) de AZT EV 2 mg/ kg/hora durante la primera hora, seguida de 1 mg/kg/hora hasta que ceda la dinámica uterina, de acuerdo a lo establecido para la administración de ARV durante el parto. Si no se consigue frenar el cuadro y se desencadena el parto y/o se produce la rotura de las membranas, se deberá realizar una cesárea. (14).(Nivel de evidencia: 2)

h2. Rotura prematura de membranas (RPM)

La rotura prematura de membranas (RPM) es la pérdida de la integridad de las membranas ovulares antes del inicio del parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico y la comunicación de la cavidad amniótica con el canal endocervical y la vagina. Es uno de los más frecuentes fenómenos obstétricos, apareciendo en alrededor del 10% de las gestaciones y en un 25% de los casos se produce sin haber alcanzado el término de la gestación. Puede dar lugar a una serie de complicaciones como infecciones maternas, fetales o neonatales, parto prematuro, entre otros, por lo cual requiere de un manejo específico.(444) (Nivel de evidencia: 1)

Antes del uso de TAR en el embarazo, varios estudios encontraron una relación entre la duración de la rotura de membrana y la TV, sobre todo si dicha duración es superior a cuatro horas. El riesgo de transmisión vertical aumenta en un 2% por cada hora que las membranas permanecen rotas en mujeres con menos de 24 horas de rotura. Al desconocerse el riesgo de infección fetal en pacientes con RPM y carga viral plasmática muy baja y/o que reciben TAR, el tratamiento de la RPM en estas pacientes no ha sido bien aclarado. (445-448)(Nivel de evidencia: 1) El manejo dependerá fundamentalmente, de la edad gestacional.

Frente a la Rotura Prematura de Membranas en gestantes con VIH, la conducta de cuidados generales será la señalada en la Guía de Prevención Parto Prematuro vigente, según la edad gestacional, asegurándose la administración de TAR y la resolución del parto vía cesárea.

En embarazos de término con RPM se aconseja llevar a cabo una inducción inmediata del parto si el índice de Bishop es favorable y si no está contraindicado el parto vaginal.

RESUMEN

- Deben adoptarse todas las medidas necesarias para prevenir el parto prematuro de acuerdo a lo establecido en la Guía de Prevención de Parto Prematuro vigente, en coordinación con el médico tratante de VIH/SIDA. (Grado de Recomendación: B)
- En presencia de contracciones regulares, se indica la administración, (junto con el tratamiento tocolítico) de AZT EV 2 mg/kg/hora durante la primera hora, seguida de 1 mg/kg/hora hasta que ceda la dinámica uterina. Si se desencadena el parto y/o se produce la rotura de las membranas, se deberá realizar una cesárea. (Grado de Recomendación: A)

i. Manejo y tratamiento del parto en gestante vih (+)

i1. Atención del Parto

En las mujeres que llegan sin serología conocida para VIH al parto se debe revisar en laboratorio si éste ha sido tomado. Si no se dispone del resultado, se debe realizar un tamizaje para VIH urgente, (449, 14) (Nivel de evidencia: 4) previa entrega de información y Firma del Consentimiento Informado o Denegación del Examen.

En todos los casos con resultado reactivo de un test VIH en que no alcance a recibirse la confirmación antes del parto, deberá aplicarse el protocolo completo en la sala de partos incluyendo suspensión de la lactancia, (12,14). (Nivel de evidencia: 1)

La cesárea electiva a las 38 semanas de gestación, antes de una eventual rotura de membranas o del inicio del trabajo de parto espontáneo, reduce sustancialmente el riesgo de transmisión del VIH. Por sí sola, disminuye en un 50% el riesgo de transmisión del VIH y,

asociada a la terapia antiretroviral durante el período prenatal, el parto y al recién nacido, logra reducciones cercanas al 90% con tasas finales de transmisión vertical menores al 2%. (450). Nivel de evidencia: 2)

Sin embargo, los fundamentos científicos avalados por la evidencia actual indican que para las usuarias de TAR que tienen CV <1.000 copias/mL los beneficios de la cesárea son insuficientes para sacar conclusiones definitivas sobre la vía del parto, especialmente si se considera que la cesárea aumenta la morbilidad infecciosa, en 7-10 veces con respecto a parto vaginal.(451). (Nivel de evidencia: 2)

Por lo anterior, la vía del parto (vaginal o cesárea) debe ser evaluada considerando los criterios que permitan disminuir los riesgos tanto para el feto como la madre. Se debe informar a la gestante sobre su situación particular, de tal manera de favorecer la aceptación de la vía de parto indicada por el médico.(12,14). (Nivel de evidencia: 4)

- Indicar cesárea en las mujeres con infección por VIH sin TAR durante el embarazo, en aquellas que no tienen resultado de CV a la semana 34 ó si ésta es > 1.000 copias/mL. (Grado de Recomendación: A)
- Puede permitirse parto vaginal en madres con TAR desde las 24 semanas de gestación o antes, con CV < 1.000 copias/mL en la semana 34 y que además cumplan con las siguientes condiciones: edad gestacional mayor de 37 semanas, feto único en presentación cefálica, condiciones obstétricas favorables y atención por médico especialista. (Grado de Recomendación: B)
- Evitar maniobras invasivas amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales, monitorización interna, rotura artificial de membranas, parto instrumental (fórceps, espátulas). (Grado de Recomendación: A)
- Evitar el uso de Metilergonovina si la paciente utiliza inhibidores de proteasa. (Grado de Recomendación: A)

Los procedimientos obstétricos que aumentan el riesgo exposición del feto a la sangre materna, tales como amniocentesis, biopsia de vellosidades y monitoreo invasivo, han sido citados por algunos pero no todos los investigadores, como factores de riesgo de transmisión. (452) En el manejo obstétrico no hay contraindicación para el uso de Oxitocina, pero los derivados del ergot se acumulan en pacientes que reciben inhibidores de proteasa por la acción inhibitoria de éstos sobre el citocromo 3A4 y se ha descrito vasoconstricción exagerada e isquemia con el uso asociado.(12,14) (Nivel de evidencia: 2)

i2 Antirretrovirales durante el parto o cesárea

El uso de AZT EV durante el parto permite niveles plasmáticos fetales efectivos, los cuales debido a su paso placentario generan una profilaxis preexposición. Esto, acompañado del uso de AZT en suspensión, vía oral al RN por 6 semanas, permite una profilaxis post exposición que en su conjunto tiene impacto en la TV, independientemente de si la gestante recibió AZT dentro de su esquema ARV, durante el embarazo o incluso la eventualidad de resistencia a AZT.(453) (Nivel de evidencia: 1)

Deberá utilizarse AZT de 200 mg/mL intravenoso intraparto en las dosis que se indican, independientemente de la vía escogida de parto:

- Dosis de carga 2 mg/kg, a pasar en 1 hora.
- Dosis de mantención: 1 mg/kg/hr.

La dosis de carga se inicia 4 horas antes de la cirugía o en el inicio del trabajo de parto, la dosis de mantención es hasta la ligadura del cordón.

En caso de no disponer de AZT de 200 mg/mL se indica el uso de AZT/3TC (300-150 mg) vía oral al inicio del trabajo de parto ó 4 horas antes de la cesárea programada, repetir cada 3 horas hasta la ligadura del cordón.(14)

Deberá asociarse Nevirapina en dosis de 200 mg por 1 vez antes de la cesárea, en cualquiera de las siguientes situaciones: (454,455). (Nivel de evidencia: 1)

- Inicio tardío del protocolo (más allá de las 34 semanas y que no alcanzan a completar las 4 semanas de TAR al parto)
- CV de semana 34 > 1.000 copias/mL
- Diagnóstico de VIH (+) intraparto que no recibió TAR.

Cuando se usa NVP intraparto, se le debe asociar AZT/3TC por 7 días post-parto para reducir el riesgo de desarrollar resistencia a NVP. Se puede agregar un IP post parto y mantener este esquema (AZT/3TC) hasta obtener los resultados de CD4 y CV e indicar el mejor esquema de acuerdo a sus condiciones

En Chile, la esterilización femenina y masculina están reguladas por el Ministerio de Salud, a través de la Resolución Exenta Nº 2326, del 30 de noviembre del 2000 y de las Normas Nacionales sobre Regulación de la Fertilidad, del 2007 que señalan que es una decisión personal que requiere de la firma de un consentimiento informado para ANTICONCEPCIÓN QUIRÚRGICA VOLUNTARIA

- Usar AZT de 200 mg/mL intravenoso intraparto: (Grado de Recomendación: A)
 - Dosis de carga 2 mg/kg, a pasar en 1 hora, iniciar 4 horas antes de cirugía o inicio del trabajo de parto
- Dosis de mantención: 1 mg/kg/hr. hasta la ligadura del cordón.
 - En caso de no disponer de AZT de 200 mg/mL se indica AZT/3TC (300-150 mg), al inicio del trabajo de parto ó 4 horas antes de la cesárea programada, repetir cada 3 horas hasta la ligadura del cordón. (Grado de Recomendación: A)
 - Asociar Nevirapina en dosis de 200 mg por 1 vez antes de la cesárea, en caso de ausencia o inicio tardío de protocolo, y/o CV de semana 34 > 1.000 copias/mL (Grado de Recomendación: A)

i3. Lactancia materna

La suspensión de la lactancia materna reduce la tasa adicional de transmisión del VIH a los niños, que es variable, dependiendo de una serie de factores tanto virales como maternos y de la duración del amamantamiento. La transmisión por lactancia, obedece a la presencia de virus libre y asociado a células en la leche materna lo que ha sido detectado tanto por cultivo viral como por PCR. Como el calostro y la leche emitida tempranamente post-parto son más ricas en células y por otra parte el sistema inmune en el recién nacido es más inmaduro, la posibilidad de transmisión del VIH por la alimentación a pecho es mayor durante el primer mes de vida.(456). (Nivel de evidencia: 1)

En Chile las condiciones de saneamiento ambiental y acceso a agua potable permiten la sustitución segura de la lactancia materna por la artificial, por lo tanto deberá suspenderse la lactancia materna a todos los hijos de madre VIH (+).

En caso de test positivo intraparto, y elementos que sugieran comprensión y adherencia a indicaciones, se indica la extracción manual de leche, reemplazo de la lactancia por sucedáneo de leche materna hasta el informe definitivo del ISP. Si el informe del ISP es negativo (-) se indica iniciar lactancia materna. Si el informe del ISP es positivo (+) se indica supresión farmacológica de la producción láctea.(12,14). (Nivel de evidencia: 4)

Para la interrupción farmacológica de la lactancia materna, se debe administrar como 1ª línea Cabergolina 0,25 mg cada 12 hrs. por dos días inmediatamente post-parto. La droga alternativa es Bromocriptina en dosis de 2,5 mg cada 12 horas por 7 - 10 días inmediatamente post-parto.(14). (Nivel de evidencia: 2)

- Suspender lactancia materna, en TODAS las mujeres VIH (+) confirmadas, dado que los riesgos potenciales a lo que se expone un RN hijo de madre VIH (+), especialmente al calostro, superan ampliamente las desventajas de la suspensión de la lactancia materna. (Grado de Recomendación: A)
- Prohibir SIEMPRE, la lactancia materna exclusiva o mixta en madres VIH (+), la alimentación por nodrizas y por leche proveniente de bancos de leche. (Grado de Recomendación: A)
- Interrumpir la lactancia con Cabergolina 0,25 mg cada 12 hrs. por dos días o Bromocriptina en dosis de 2,5 mg cada 12 horas por 7 - 10 días inmediatamente post-parto. (Grado de Recomendación: B)

j. Atención del recién nacido expuesto al vih

j1. Evaluación del RN expuesto al VIH

Manejo inmediato

Los objetivos de la atención del RN son evitar que un niño no infectado, adquiera el VIH durante el período de trabajo de parto, parto y especialmente en el período de RN inmediato (457,458). (Nivel de evidencia: 1) Para ello deben implementarse las siguientes medidas:

- Evitar monitoreo invasivo
- Aspiración orofaríngea prolija y suave con máquina de aspiración y lavado bucofaríngeo.
- Baño con abundante agua, jabón y enjuague. Eliminar agua previa cloración.
- Aseo de la piel donde se colocará vitamina K y otros tratamientos inyectables.
- Alimentar con sucedáneo de leche, prohibiendo lactancia materna y por nodrizas.

Manejo mediato

El RN debe ser evaluado en forma cuidadosa en busca de elementos que sugieran infección por VIH y/o efectos tóxicos de los antiretrovirales recibidos durante embarazo y/o parto.(439,457-463).(Nivel de evidencia: 1) La evaluación del RN incluye:

1. Examen físico: dirigido a pesquisar hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías, etc.
2. Exámenes de evaluación general: es indispensable realizar hemograma precoz y periódico, ya que el efecto adverso más frecuente del AZT es la anemia, que generalmente es leve o moderada, pero puede ser severa.
3. Exámenes infectológicos: dirigidos a la pesquisa de infecciones que puede haber transmitido la madre durante el embarazo y/o parto, tales como Toxoplasmosis, Chagas, Sífilis, Rubéola, Citomegalovirus, Herpes, Hepatitis B, entre otras. El estudio de estas infecciones se debe orientar según los antecedentes maternos, incluyendo el antecedente clínico o epidemiológico de Tuberculosis. Los exámenes realizados a la

madre en relación a estas infecciones deberán adjuntarse a los datos del RN en el momento de su egreso de la Maternidad.

4. Evaluación inmunológica en el recién nacido expuesto al VIH: Solicitar dentro de las primeras 48 horas de vida, hemograma y recuentos de linfocitos CD4, con el fin de completar o diferir el programa de vacunación en el recién nacido.

La vacuna BCG debe ser administrada según esquema habitual, sin embargo, no se debe colocar cuando el porcentaje de Linfocitos CD4 sea inferior al 35% del total de Linfocitos o cuando el hemograma revele una leucopenia para la edad (recordar que el N° de leucocitos es mayor en el recién nacido que a mayor edad) La evaluación de la inmunidad celular y de la inmunidad humoral, será realizada por el médico tratante de SIDA Pediátrico.

- Alimentar con sucedáneo de leche materna. (Grado de Recomendación: A)
- Evaluar al RN en busca de elementos que sugieran infección por VIH, efectos tóxicos de los antiretrovirales y otras infecciones transmitidas por la madre (Grado de Recomendación: A)
- Vacuna BCG, administrar según esquema habitual. No administrar si el porcentaje de Linfocitos CD4 es inferior al 35% del total de Linfocitos, o si presenta leucopenia, para su edad (Grado de Recomendación: A)

Seguimiento de laboratorio a recién nacidos expuestos al VIH

j.2. Diagnóstico de infección por VIH del RN y seguimiento

Para realizar el diagnóstico de VIH en niños menores de 2 años, hijos de madre VIH (+) confirmada o en proceso de confirmación por el Instituto de Salud Pública, se debe enviar 4 ml de sangre con anticoagulante EDTA para realizar técnicas serológicas y moleculares de acuerdo al algoritmo establecido.

La primera muestra de sangre se debe tomar dentro de las primeras 48 horas de vida. Si el resultado del primer PCR es positivo, se tomará de inmediato la segunda muestra. Para hacer diagnóstico de infección, deben resultar positivos al menos 2 PCR.

Si el resultado del primer PCR, es negativo, se tomará una segunda muestra entre los 15 y los 30 días de vida y se repetirá una tercera a los 3 meses de edad. Para descartar la infección, se debe tener 2 resultados negativos de PCR, posterior a los 15 días de nacido. (20)

Todos los niños hijos de madre VIH (+) deberán continuar sus controles en forma ambulatoria con un médico pediatra capacitado en VIH/SIDA, hasta precisar su situación en relación a la infección por VIH. Este pediatra autorizará la entrega de sustitutos de la leche materna, indicará tratamientos profilácticos de infecciones oportunistas y evaluará la pertinencia del uso de tratamiento antiretroviral según el caso.(14, 20)

Todo hijo de madre que recibió terapia antiretroviral preventiva o para tratamiento de su propia patología, requiere seguimiento hasta la edad adulta, para pesquisar posibles efectos adversos, especialmente carcinogénesis (mínimo un control anual). (464-469) (Nivel de evidencia: 4) Los casos de niños con infección VIH confirmada deben ser notificados al Ministerio de Salud.

- Para el diagnóstico de VIH en niños menores de 2 años, hijos de madre VIH (+) se debe tomar la primera muestra de sangre dentro de las primeras 48 horas de vida. (Grado de Recomendación: A)
- Si primer PCR es **positivo**, tomar de inmediato segunda muestra. Para hacer diagnóstico de infección, deben resultar positivos al menos 2 PCR. (Grado de Recomendación: A)
- Si primer PCR, es negativo, tomar segunda muestra entre los 15 y los 30 días de vida y una tercera a los 3 meses de edad. Para descartar la infección, se debe tener 2 resultados negativos de PCR, posterior a los 15 días de nacido. (Grado de Recomendación: A)

J3.- Antiretrovirales al recién nacido

Los RN hijos de madre VIH (+) que reciben el protocolo completo de prevención de la transmisión vertical, y llegan al parto con CV indetectable, tienen un riesgo muy bajo de adquirir el VIH, a diferencia de aquellos expuestos al VIH especialmente durante el parto en que la gestante tiene carga viral detectable. (410) (Nivel de evidencia: 1)

La mayoría de los estudios que demuestran la eficacia de la administración de ARV a RN como prevención post exposición, han sido realizados en RN expuestos a CV detectables durante la gestación, durante el parto y aún durante la lactancia materna en situaciones de aplicación insuficiente o nula del protocolo de prevención y de mantención de la lactancia materna.

La administración de ARV al RN debe considerar no solamente la potencia del fármaco sino especialmente la evidencia existente en cuanto a la toxicidad en el RN y los aspectos farmacocinéticos complejos que resultan del metabolismo más lento de drogas en RN, especialmente si son prematuros. En general se indica la administración de AZT a todos los RN hijos de madres VIH (+) aunque hayan recibido el protocolo completo de prevención de la transmisión vertical, en base a la evidencia existente de eficacia de la profilaxis post exposición.(453) (Nivel de evidencia: 1) El antecedente de resistencia materna a AZT no limita esta indicación por la existencia de subpoblaciones virales sensibles, sin embargo en estos casos y en situaciones de administración de protocolos maternos incompletos o insuficientes para la supresión de la viremia se recomienda el uso de combinaciones de ARV al RN.(12)

La administración de AZT en suspensión al RN, se inicia entre las 6 a 12 horas de vida, en dosis de 2 mg/kg cada 6 horas, por 6 semanas.(453) (Nivel de evidencia: 1)

A los RN hijos de madres que recibieron NVP como parte de la prevención de la transmisión vertical, se debe administrar AZT por 6 semanas y agregar 2 dosis de NVP solución oral de 2 mg/kg, a partir de las primeras 4 horas de vida y la segunda a las 48 a 72 horas de vida. (12,470). (Nivel de evidencia: 1)

A los RN hijos de madres que no recibieron protocolo de prevención de la transmisión vertical o que sólo recibieron profilaxis intraparto se les debe administrar AZT por 6 semanas, en las dosis antes señaladas y 2 dosis de NVP.(12,470) (Nivel de evidencia: 1)

A los RN hijos de madres con viremia persistente a pesar de la administración de ARV o de madres con resistencia conocida a ARV se les deben administrar ARV adicionales en base a los antecedentes clínico, virológicos, a la disponibilidad de formulaciones pediátricas y a la evaluación de expertos. (12). (Nivel de evidencia: 1)

Dosis de Zidovudina, según edad gestacional de la madre

Edad gestacional en semanas	ZDV Oral	ZDV IV
≥ 35	4 mg/kg/dosis x 2v/ d	3 mg/ kg/dosis x 2v/ d
≥30 a 35	2 mg/kg/dosis x 2v/ d por 14 días, aumentar a 3 mg/kg/dosis x 2v/d en ≥ 15 ds de edad	1,5 mg/kg/dosis x 2v/ d por 14 días, aumentar a 2, 3 mg/kg/dosis x 2v/ d en ≥ 15 ds de edad
< 30	2 mg/kg/dosis x 2v/ d por 4 semanas; aumentar a 3 mg/kg/dosis x 2v/ d en ≥ 30 ds de edad	1,5 mg/kg/dosis x 2v/ d por 4 semanas aumentar a 2, 3 mg/kg/dosis x 2v/ d en ≥ 30 ds de edad

- Todo RN hijo de madre con examen para VIH reactivo al parto y los hijos de madres VIH (+) confirmado por ISP, deben recibir terapia antiretroviral. (Grado de Recomendación: A)
- Todo RN hijo de madre VIH (+), debe recibir AZT 2 mg/Kg cada 6 horas, vía oral por 6 semanas a partir de las 6 a 12 horas de vida. (Grado de Recomendación: A)
- Los RN que no puedan recibir AZT suspensión oral, utilizar vía endovenosa, en dosis de 1,5 mg/Kg cada 6 horas para RN de término y de 1,5 mg/Kg cada 12 horas para RN de pretérmino de menos de 35 semanas. (Grado de Recomendación: A)
- Los RN hijos de madres que recibieron NVP, administrar AZT por 6 semanas y agregar 2 dosis de NVP solución oral de 2 mg/Kg, a partir de las primeras 4 horas de vida y la segunda a las 48 a 72 horas de vida. (grado de Recomendación: A)
- A los RN hijos de madres que no recibieron protocolo de prevención de la transmisión vertical o que sólo recibieron profilaxis intraparto se les debe administrar AZT por 6 semanas, en las dosis antes señaladas y 2 dosis de NVP. (Grado de Recomendación: A)
- A los RN hijos de madres con viremia persistente o de madres con resistencia a ARV se les deben adicionar ARV en base a los antecedentes clínico, virológicos, la disponibilidad de formulaciones pediátricas y de la evaluación de expertos. (Grado de Recomendación: A)

j.4. Alimentación del recién nacido y lactante hijo de madre VIH (+)

Los RN hijos de madres VIH (+) deben recibir leche maternizada exclusiva hasta los 5 meses, 29 días, y se debe proceder a la interrupción farmacológica de la lactancia en la madre(14)

Seguimiento laboratorio recién nacidos expuestos al VIH

En la literatura se describe mayor coinfección de Citomegalovirus (CMV) en las embarazadas infectadas con VIH (90%) comparada con la población general y mayor excreción del virus en las secreciones vaginales de las embarazadas VIH-positivas,, lo que se traduce en una alta incidencia de infección por CMV en los RN hijos de madre VIH+ (4,5%). Esta situación hace imprescindible efectuar shell vial en orina para CMV dentro de los primeros 15 días de vida para descartar infección congénita y en los casos positivos se debe descartar enfermedad por CMV con evaluación neurológica, auditiva, hematológica y función hepática. (471-474).(Nivel de evidencia: 1)

La toxicidad por antiretrovirales que puede afectar tanto al feto como al recién nacido a corto y largo plazo se documentó desde el estudio PACTG 076 en que se detectó anemia transitoria secundaria a AZT . Los inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (INTR) pueden actuar como inhibidores de las DNA polimerasas (DNAP) humanas afectando la replicación mitocondrial con depleción del DNA mitocondrial (DNA mt) en diversos órganos (corazón, hígado, músculo esquelético, nervios periféricos, placenta) con distinta potencia (DDI y D4T>3TC>AZT>ABC). Esto se traduce en hiperproducción de ácido láctico que puede ser asintomática o sintomática con manifestaciones neurológicas severas por lo que es necesario efectuar evaluaciones neurológicas periódicas. (464,467) (Nivel de evidencia: 1)

Exámenes de Control en Hijos de Madres VIH (+)

Edad	Exámenes
RN	CD4*, hemograma, rcto plaquetas, gases venosos, electrolitos plasmáticos, pruebas hepáticas, ácido láctico Shell vial orina CMV (1-15 ds de vida) Serología toxoplasmosis, Chagas, Hepatitis B , C y Sífilis si madre no tiene estudio
1 mes	Hemograma, rcto plaquetas, GSV, ELG Ac. láctico (si 1º está alterado)

5. RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL NIÑOS Y ADOLESCENTES

a. Antecedentes de TAR en niños

El tratamiento antiretroviral (TAR) de la infección por VIH con asociaciones de 3 ó más drogas ARV suprime, en la mayoría de los casos, la replicación viral con lo que la CV puede llegar a hacerse indetectable, se detiene el deterioro del sistema inmunológico y se recupera cualitativa y cuantitativamente la respuesta inmune, observándose una significativa disminución de la morbilidad asociada, de la progresión de la enfermedad y la mortalidad por SIDA, siendo la TAR una intervención de gran costo-efectividad. (475,476) (Nivel de evidencia:1)

Los tratamientos ARV actuales logran supresión sostenida de la viremia sin erradicar el genoma viral de las células no activadas del sistema inmune alojados en tejidos reservorios. Cuando se suspende la TAR reaparece virus circulante que determina nuevo deterioro inmunológico y clínico. Las terapias actuales deben, por tanto, considerarse de por vida. (477-479) (Nivel de evidencia :1)

La progresión de la infección VIH en lactantes puede ser muy rápida. Sin TAR, un 15-20% progresa a SIDA o a muerte antes del año de edad (progresores rápidos).(480). (Nivel de evidencia: 1)

Los niños, especialmente los lactantes, tienen valores más altos de CD4 y de CV que los adultos (alcanzan los niveles del adulto a la edad de 5-6 años). Por el número muy alto y la gran variabilidad que presenta el recuento de CD4, cuando se quiere iniciar / cambiar TAR es preferible guiarse en los de < 4 años por el porcentaje, entre 4 a 5 años por porcentaje y número absoluto, y en > 5 años, por el recuento absoluto.(481-485) (Nivel de evidencia:1)

Cuando se combinan, CV altas (>100.000 copias) y CD4 bajos (<15%), los niños tienen el mayor riesgo de progresión de la enfermedad. (484). (Nivel de evidencia: 1)

Factores a considerar en la elección de esquema inicial o cambio de terapia en niños: El tratamiento de la infección por VIH en lactantes, niños y adolescentes está evolucionando rápidamente, siendo cada vez mas complejos, por lo que en la elección del esquema se deben tener en consideración ciertos factores que influyen en la adherencia y en la eficacia del mismo. (475, 486). (Nivel de evidencia: 4)

- Edad del paciente.
- Severidad de la infección VIH y riesgo de progresión (etapificación clínica e inmunológica y CV).
- Historia de TAR o uso de Protocolos de Prevención de la TV del VIH en la madre (si la tuvo).
- Resultados de genotipificación en el niño

- Co-morbilidades existentes (ej. TBC, hepatitis B o C, enfermedad crónica renal o hepática, otras) que pudieran afectar la elección de las drogas.
- Disponibilidad de ARV aprobados para su uso en niños y su potencia.
- Disponibilidad de formulaciones pediátricas.
- Palatabilidad adecuada.
- Requerimientos o interferencia con alimentación o ayuno.
- Conocimiento de la farmacocines y vida media del(os) fármaco(s).
- Dosis requerida y frecuencia; recordar cambio de dosis con cambio de peso.
- Penetración a SNC.
- Riesgo de toxicidad aguda y/o toxicidad a largo plazo.
- Interacción de drogas, conocer que otras drogas está tomando.
- Efecto de la TAR inicial en opciones de terapias futuras.
- Situación social familiar (administración de terapia).
- Situación escolar del niño (cuidado y administración de terapia).
- Impacto en la adherencia (disponibilidad del cuidador y del mismo paciente de cumplir con la TAR).

Antirretrovirales NO recomendados para iniciar TAR

Existen ARV o esquemas terapéuticos que no están recomendados para inicio de TAR en niños y adolescentes, por que no hay estudios suficientes que respalden su uso, por teratogenicidad o por que están contraindicado (475, 486):

- Efavirenz en menores de 3 años, mujeres adolescentes con vida sexual activa y en primer trimestre de embarazo.
- Nevirapina en niñas post puberales con CD4 >250 y varones con CD4 >400
- Ritonavir dosis completa
- Saquinavir
- Lopinavir/ritonavir dosis cada 24 hrs
- Fosamprenavir dosis cada 24 hrs
- Tenofovir (TDF) en niños menores de 12 años o mayores de 12 años etapas de Tanner 1
- Atazanavir no reforzado con RTV en niños < 13 años de edad y/o < 39 kg.
- Enfuvirtida (T-20),
- Tipranavir
- Darunavir (Nivel de evidencia: 2
- Maraviroc
- Raltegravir Etravirina
- Esquema con 3 NRTI, salvo AZT-3TC-ABA
- Esquemas con 2 IP.
- Esquemas con uso de ARV de las 3 principales clases INRT-INNRT-IP.

No se recomiendan en ningún momento de la TAR (1): dado que no logran una adecuada supresión viral, pueden desarrollar resistencia a las drogas en uso y resistencia cruzada a otros fármacos de la misma clase. Pueden potenciar los efectos adversos (487-490)

- Monoterapia (Nivel de evidencia: 1)
- Biterapia con sólo 2 INTR (Nivel de evidencia: 1)
- Ciertos regímenes de triple INTR (Nivel de evidencia: 1)
 - Abacavir + Didanosina + Lamivudina o Emtricitabina
 - Tenofovir + Didanosina + Lamivudina o Emtricitabina
 - Tenofovir + Abacavir + Lamivudina o Emtricitabina
- Ciertas combinaciones de 2 INTR como esqueleto del régimen (Nivel de evidencia: 2)
 - Zidovudina + Estavudina
 - Tenofovir + Didanosina
 - Estavudina + Didanosina
- Saquinavir o Darunavir no boosteado (Nivel de evidencia: 2)
 - 2 combinaciones de INNTR (Nivel de evidencia: 1)

b. Cuándo iniciar TAR

La terapia en los niños se inicia a una edad temprana y es probable que sea para toda la vida. Las preocupaciones acerca de la adherencia, y toxicidades son particularmente importantes, dado que los esquemas deben preservar opciones futuras de TAR. **La decisión de inicio de TAR en niños y adolescentes debe estar supeditada al logro de óptima adherencia, por lo cual debe ser previamente discutida y conocida por cuidadores, adultos responsables y adolescentes (Nivel de evidencia: 4)**

Un estudio clínico randomizado (CHER), demostró que el inicio con triterapia antes de los 12 semanas de edad, en niños asintomáticos, con CD4 normales (>25%) disminuyó en un 76% la mortalidad temprana, y en un 75% la progresión de la enfermedad, comparado con el retraso del inicio de TAR hasta reunir criterios clínicos o inmunológicos (480) (Nivel de evidencia: 1)

El diagnóstico precoz, facilita el inicio mas temprano a tratamiento, datos de estudios observacionales realizados en Estados Unidos y Europa sugieren que los niños que reciben tratamiento mas temprano tienen menor riesgo de progresar a SIDA y morir que los que se tratan tardíamente.(491-495) (Nivel de evidencia: 1)

La progresión de la enfermedad, es más lenta en mayores de un año (496)

Los niños con síntomas de etapa clínica B o C, (Anexo Nº 18) tienen mayor riesgo de progresión y muerte, que los niños que están en etapa A o asintomáticos (etapa N) y deben iniciar TAR. Sin embargo, algunas condiciones clínicas de la etapa B, como episodio único de infección bacteriana

grave, puede tener mejor pronóstico y menos riesgo de progresión, en cuyo caso los niveles de CD4 (Anexo N° 19) ayudan a determinar la necesidad de tratamiento (497) (Nivel de evidencia: 1)

Al iniciar TAR y tratamiento de enfermedades oportunistas simultáneamente, se pueden producir problemas por interacción de drogas, toxicidad aditiva y síndrome de reconstitución inmune (497-502)

La decisión del inicio de TAR en un niño con infección oportunista necesita ser individualizado y variará según el grado de depresión inmunológica. En general, para infecciones en las cuales no hay tratamiento específico, como criptosporidium, microsporidium, sarcoma de Kaposi, se debe iniciar la TAR lo antes posible, pero en infecciones en las que existe terapia específica, como TBC, P jiroveci, citomegalovirus se recomienda iniciar el tratamiento de la enfermedad oportunista y una vez que el niño está estable agregar la TAR. En el caso de TBC la TAR debe ser retrasada por 2 a 8 semanas (Nivel de evidencia: 2); el niño severamente enfermo, debe retrasar TAR por 15 días (480,498,499,503,504)

La resistencia basal en los niños ha aumentado por lo que se recomienda hacer genotipificación en todo lactante naive antes de iniciar terapia (por uso de TAR en la madre, recién nacido, o por adquisición de un virus resistente) (505-511) (Nivel de evidencia: 2)

La decisión de inicio de TAR debe basarse en 2 determinaciones previas de CD4 y CV y debe considerar el análisis integral del paciente en un Centro de Atención VIH y una pre-evaluación de la adherencia a la terapia.

Indicaciones de inicio de tratamiento en niños con Infección por VIH

Edad	Criterios	Recomendación
Menores de 1 año	Independiente de clínica, de estado inmunológico, y de carga viral	Iniciar tratamiento (Grado de Recomendación: A)
Mayores de 1 año	Etapa clínica C	Iniciar tratamiento (Grado de Recomendación: A)
	Etapa clínica B con CD4 <20% (excepto si tiene episodio único de infección bacteriana grave)	Iniciar tratamiento (Grado de Recomendación: A)
	Etapa inmunológica 2	Iniciar tratamiento (Grado de Recomendación: A)
	Etapa clínica A	Considerar tratar (Grado de Recomendación: A)
	Etapa Clínica B con episodio único de infección bacteriana grave	Considerar tratar (Grado de Recomendación: A)

c. Con qué iniciar TAR

Elección de TAR basal: Se debe considerar resistencia potencial y resistencia cruzada, tolerabilidad, toxicidad, formulación y frecuencia de dosis. Los esquemas de tratamiento para lactantes, niños y adolescentes, deben incluir 3 ARV de al menos 2 clases de drogas, porque dan una mejor oportunidad de preservar la función inmune y retrasar la progresión de la enfermedad. El objetivo de la TAR es lograr la indetectabilidad de la carga viral, preservar o restaurar la función inmune y minimizar la toxicidad. La TAR, disminuye la progresión y mejora la supervivencia, resulta en una mayor y más sostenida respuesta virológica e inmunológica, y retrasa la aparición de mutaciones virales que confieren resistencia a los medicamentos que se utilizan. (512-515). (Nivel de evidencia: 1)

El esquema de tratamiento debe contener una combinación de 2 INTR+1 INNTR ó 1 IP. La base o esqueleto es con 2 INTR, los preferidos son AZT +3TC; ABC+3TC han sido ampliamente estudiados. Existen datos de la seguridad y tolerancia. La mayor toxicidad asociada con AZT+3TC y que está dada por la anemia y neutropenia, en menor proporción manifestaciones gastrointestinales. (516-521) (Nivel de evidencia: 1) **Abacavir tiene el riesgo de producir reacción de hipersensibilidad grave, por lo que se recomienda efectuar determinación de HLA-B*5701, que identifica el principal gen asociado a la reacción y permite predecir el riesgo de presentarla, antes de utilizar la droga (31) (Nivel de evidencia: 2). Para mayores de 1 año se usa como alternativa AZT+DDI o AZT+ABC**

Como tercera droga se usa NNRTI o IP, la elección depende de las características del niño, de carga viral, resistencia, entre otros factores. Los ARV son NVP y LPV/r Ambos esquemas son recomendados, sin embargo hay estudios que muestran que con Nevirapina hay mejor respuesta inmunológica y mejor crecimiento y los que utilizan LPV/r tienen una mejor supresión viral, menor toxicidad, menor mortalidad y mejor concentración en SNC (522,523). (Nivel de evidencia: 1) Los IP se utilizan asociados con RTV en dosis bajas, aumenta la exposición y mejora la vida media del primer IP (486). ATV es otro IP aprobado para usar en niños > 6 años (Anexo N° 20), y se ha demostrado eficacia similar a LPV/r en adultos que inician TAR. (524-527) (Nivel de evidencia: 1)

Un estudio realizado en Sud Africa, demostró una disminución de la CV a <400 copias/mL a las 48 semanas en el 73% de los niños que iniciaron con ATV solo o con ritonavir. (528) Existen otros IP que se utilizan como alternativas, por existir menor experiencia de uso en niños, por ejemplo Fosamprenavir. (475) (Nivel de evidencia: 1)

.En la actualidad existen más 25 aprobados para su uso comercial en adultos, pertenecientes a 5 familias distintas. En Chile están disponibles 22 ARV aprobados en niños sólo 18 y existen formulaciones pediátricas o tabletas de tamaño adecuado sólo en 15 (Anexo N° 21)

ARV para inicio de TAR en menores de 1 año:

- Como base o esqueleto de TAR, se recomiendan :
- Zidovudina+Lamivudina (Grado de Recomendación: A)
- Abacavir*+Lamivudina (Grado de Recomendación: A)
- * Previa determinación HLA-B*5701

Como tercera Droga:

- Nevirapina, a cualquier edad (Grado de Recomendación: A)
- Lopinavir/ritonavir, para recién nacidos de término, mayores de 14 días.(Grado de Recomendación: A)

d. ¿Con qué esquema iniciar en mayores de 1 año?

Como base o esqueleto de la TAR se señalan las siguientes combinaciones:

- Zidovudina + Lamivudina (Grado de Recomendación: A)
- Abacavir* + Lamivudina (Grado de Recomendación: A)

Combinaciones alternativas como esqueleto de 2 *INTR* son:

- Zidovudina + Didanosina (Grado de Recomendación: A).
- Abacavir* + Zidovudina (Grado de Recomendación A).
- *Previa determinación HLA-B*5701

Tercera droga: Como tercera droga, se encuentran los INNTR y los IP:**INNTR**

- Nevirapina (NVP) en < 3 años. (Grado de Recomendación: A)
- Efavirenz (EFV) En ≥ 3 años como alternativa si no pueden tragar tabletas (Grado de Recomendación: A)

Inhibidores de Proteasas:

- 1ª línea:
 - Lopinavir / ritonavir (LPV / rtv) (Grado de Recomendación: A)
 - Atazanavir (ATV) con bajas dosis de RTV en > 6 años (Grado e Recomendación: A)

Uso alternativo:

- Fosamprenavir (f-APV) con bajas dosis de RTV en ≥ 6 años (Grado de Recomendación: A)

Uso en circunstancias especiales:

- Fosamprenavir (f-APV) no reforzado con RTV en ≥ 2 años (Grado de Recomendación: A)

Esquema con 3 ITRN: Zidovudina + Lamivudina + Abacavir (Grado de Recomendación A)

e. Esquemas recomendados en adolescentes naive que pueden tomar dosis de adultos

2 *INTR* + 1 IP/rtv (Grado de Recomendación: A).

INTR: Lamivudina + Tenofovir en adolescentes mayores de 12 años, >35 kg y etapa 4 ó 5 de Tanner)

IP: Fosamprenavir/ritonavir (fAPV / rtv) o

Saquinavir/ritonavir (SQV/rtv) (A-1) o

Atazanavir/ritonavir (ATV / rtv) (> 13 años y > 39 kg combinado con Tenofovir (TDF) o

Atazanavir (ATV) no reforzado con RTV en adolescentes (>13 años y > 39 kg que no toleran toleran RTV)

Con el mayor uso de ARV en adultos también aumenta la presión selectiva sobre la población viral que es transmitida al niño durante la exposición vertical, especialmente debido a fallas de adherencia. Este factor es determinante en el éxito de las terapias de inicio en los niños y en la elección de futuros tratamientos. Por ello, actualmente se debe considerar la genotipificación de las cepas virales del niño antes de iniciar la TAR, debido al mayor número de embarazadas que hoy reciben ARV y de mayor complejidad

f. Cambios de TAR

Los cambios de TAR se realizarán por fracaso, toxicidad severa o dificultades en la adherencia y según el caso motivarán el cambio de una droga (toxicidad, intolerancia) o del esquema completo (fracaso). (486,529) (Nivel de evidencia: 1)

Causas de cambios de TAR

- Intolerancia y/o Toxicidad: Reacción adversa significativa a una o más drogas antiretrovirales, (Anexo N° 22)
- Falla de tratamiento por deterioro clínico y/o deterioro inmunológico y/o deterioro virológico Interferencia significativa de la TAR con la adherencia y/o la calidad de vida .
- Aparición de terapias más efectivas o más simples.

f.1. Cambios por toxicidad a ARV

La conducta a seguir en caso de toxicidad, depende del grado del efecto tóxico y/o de la causa. De acuerdo a la magnitud del problema se debe considerar:

Grados de Toxicidad.

- **Leve:** tratamiento sintomático; no requiere discontinuación o cambio en la terapia.
- **Moderada:** tratamiento sintomático y continuar TAR, si es posible, hasta identificar y sustituir el ARV causante. En algunos casos se puede requerir la sustitución de la droga

asociada con la toxicidad por otra de la misma familia, pero con un diferente perfil de toxicidad. No requiere de la discontinuación de toda la terapia.

- **Severa** o persistente o que pone en peligro la vida, (grado 3 ó 4) se debe suspender todas las drogas en forma simultánea. Una vez estabilizado y resuelto el efecto tóxico, se debe sustituir exclusivamente la droga responsable y reiniciar toda la TAR simultáneamente. En pacientes con supresión virológica y en un régimen de multidroga, cambiar un solo ARV es posible, si existe disponibilidad de un sustituto efectivo. En casos de toxicidad hematológica severa se recomienda el cambio de ZDV por ABC, mientras que en caso de toxicidad de EFV se recomienda el cambio por NVP si la toxicidad es sobre SNC y por un IP si es alergia cutánea. (Nivel de evidencia: 1)

f.2. Cambios de TAR por falla de tratamiento

Se puede alcanzar niveles subóptimos de droga debido a factores farmacocinéticos propios de los niños, por interferencia de medicamentos o por dosis insuficiente por cambios de peso. En niños el problema de la farmacocinética de los ARV, es más importante que en adultos como causa de fracaso de TAR. (475). (Nivel de evidencia: 1). El fracaso del tratamiento se define como una respuesta subóptima o la falta de respuesta sostenida a la TAR desde el punto de vista inmunológico, virológico o clínico. Se requiere de una evaluación exhaustiva para evaluar la etiología del fracaso y determinar la estrategia adecuada a seguir. No todos los fracasos requieren de un cambio inmediato del fármaco, en ciertas ocasiones se restaura la eficacia con la mejora de la adherencia.(475). (Nivel de evidencia: 1)

Causas de falla de tratamiento

- Falta de adherencia.
- Resistencia a ARV.
- Toxicidad a drogas o efectos colaterales que hacen que no se tomen todos los ARV indicados.
- Niveles subóptimos de droga.
- Potencia subóptimas de los ARV.

Las principales causas de fracaso de TAR en niños son la aparición de resistencia a una o más de las drogas en uso y la falta de adherencia a la TAR, ambas frecuentemente relacionadas.

En caso de fracaso se debe evaluar exhaustivamente la adherencia a la TAR, toxicidades y efectuar un estudio de resistencia viral (genotipificación) para diseñar el nuevo esquema de tratamiento con 3 ARV para los cuales no haya resistencia.(Anexo N°23) (475) Nivel de evidencia: 1)

Antes de cambiar TAR se debe realizar Genotipificación mientras el niño aún está recibiendo el régimen que está en fracaso.

f.3. Falla Viroológica

Considerar que los niños con altos niveles iniciales de ARN-VIH, especialmente lactantes, pueden demorar más en lograr CV indetectables.

El fracaso virológico, es una respuesta inicial incompleta o como un rebote viral, después de alcanzar la supresión virológica. Un estudio, demostró que la supresión de la carga viral, se puede lograr sin cambiar el esquema, solo mejorando la adherencia (530). Sin embargo, la continua ausencia de supresión, aumenta el riesgo de resistencia.(531). (Nivel de evidencia: 1) En pacientes con fracaso virológico confirmado se debe solicitar estudio de genotipificación. La TAR en fracaso se debe mantener mientras se realiza el estudio de genotipificación y hasta el cambio de esquema, considerando la menor capacidad replicativa del virus mutante y los riesgos de la suspensión de TAR. Las mutaciones de resistencia detectadas permitirán diseñar el nuevo esquema para el paciente (531) (Nivel de evidencia: 1)

Respuesta viral incompleta

La respuesta virológica incompleta, se define para todos los niños que presentan:

- disminución de $< 1 \log 10$, o a partir de la línea base, después de 8-12 semanas de inicio o cambio de esquema terapéutico, detección >400 copias/mL de ARN-VIH después de 6 meses de terapia.
- Detección de ARN-VIH en forma repetida después de 12 meses de terapia.

Rebote viral:

- Niños que alcanzan indetectabilidad y se pesquiza en forma repetida ARN VIH en el plasma. Episodios infrecuentes de viremias bajas, de $< 1\ 000$ copias/mL, seguido de un retorno a la supresión viral, son comunes y generalmente no representan falla virológica. Las viremias persistentes o repetidas, especialmente de $> 1\ 000$ copias/mL representan rebote viral y sugiere desarrollo de mutaciones de resistencia y/o falta de adherencia.(532,533) (Nivel de evidencia: 1)

f.4. Falla inmunológica

El fracaso inmunológico se define como una respuesta inmunológica incompleta a la terapia o una considerable y mantenida declinación inmunológica intra-terapia. Con el aumento de edad, se produce una disminución fisiológica en el recuento de células CD4.

- En < 5 años se debe aplicar porcentajes y en ≥ 5 años recuento absoluto.

Respuesta inmunológica incompleta: Cuando el aumento de CD4 es menor de lo esperado para la edad durante el primer año de TAR (475) (Nivel de evidencia: 1):

- Edad $<$ de 5 años: aumento de <5 puntos en el porcentaje CD4 basal.

- Edad \geq 5 años: aumento menor de 50 células/mm³.

Declinación inmunológica: Cuando hay disminución sostenida en el porcentaje o recuento de CD4 según edad luego de haber logrado éxito inmunológico, lo cual obliga a vigilancia de laboratorio más seguida. La declinación inmunológica significa una mayor inmunosupresión e incluso puede significar un cambio de categoría. (475). (Nivel de evidencia: 1)

f.5. Falla clínica. (A-1)

El fracaso clínico, se define como la aparición de nuevas infecciones oportunistas y/o evidencia clínica de progresión de la enfermedad del VIH. Se debe considerar cuando un paciente que ha estado al menos 6 meses en TAR, con adecuada respuesta virológica e inmunológica y presenta:

1. Falla en el desarrollo pondo-estatural a pesar de aporte nutricional adecuado.
2. Falla del neuro-desarrollo / compromiso del SNC, con 2 ó más de los siguientes hallazgos en evaluaciones repetidas:
 - Disminución de la velocidad en el crecimiento cerebral,
 - Declinación de la función cognitiva documentada por pruebas psicométricas, o disfunción motora clínica.
3. Infecciones o enfermedades severas definitivas de SIDA o recurrentes (475) (Nivel de evidencia: 1)

Síntomas clínicos dentro de los primeros 3 meses después de iniciar una TAR efectiva, pueden corresponder a persistencia de la disfunción inmune a pesar de una buena respuesta virológica o representar un Síndrome de Reconstitución Inmune (SIRI) que se caracteriza por el empeoramiento de los síntomas de inflamación o infección asociado temporalmente con el inicio de la TAR y no son explicados por nuevas infecciones o enfermedades o por el curso habitual de enfermedades previas. Representa una mayor respuesta del sistema inmune a patógenos adquiridos previamente. Se debe considerar esta condición antes de cambiar terapia en un niño con una buena respuesta virológica e inmunológica. (498,499,500) (Nivel de evidencia: 1)

g. Discordancias de respuesta a TAR

Discordancia entre respuesta viral, inmune y clínica: En general, una combinación de ARV efectiva logra supresión virológica, restauración inmune y prevención de nuevas manifestaciones asociadas al VIH. Sin embargo, en algunos pacientes existe discordancia en la respuesta a la TAR y esto puede ocurrir en cualquiera de los tres campos en relación a los otros.

(534) (Nivel de evidencia: 1) En estos casos hay que considerar otras posibles causas antes de concluir que hay realmente una falla de TAR.

Adecuada respuestas clínica e inmunológica a pesar de respuestas virológicas incompletas:

Algunos pacientes pueden mantener beneficio clínico e inmunológico a pesar de replicación viral detectable. . En estos pacientes se puede considerar continuar la TAR mientras se mantenga dicho beneficio. Sin embargo, con el tiempo hay desarrollo de mutaciones de resistencia, lo cual obliga realizar genotipificación ante cualquier cambio clínico, inmunológico o virológico que pudiera ameritar un cambio de régimen ARV. (535-538) (Nivel de evidencia: 1)

Pobre respuesta inmunológica pese supresión virológica, independiente de la respuesta clínica:

Puede corresponder, en pacientes que iniciaron la TAR con valores muy bajos de CD4, al desfase que se produce entre la supresión virológica, que se logra primero y la recuperación inmune y clínica, que tardan mucho más en lograrse. (539-542) (Nivel de evidencia: 1)

Se debe excluir:

- Errores de laboratorio,
- Baja de CD4 producto del aumento de la edad,
- CV falsamente baja o negativa porque el método usado no detecta el grupo y/o subtipo de VIH del paciente.
- Lenta recuperación inmunológica en pacientes pequeños.

Se debe descartar:

- Efecto adverso de algún ARV
- Efecto adverso de algún otro medicamento.
- Condiciones médicas como tumores, TBC, malnutrición, etc.

Pobre respuesta clínica a pesar de respuestas virológicas e inmunológicas adecuadas

Decidir cambio de TAR sólo si se está seguro que se trata de una nueva infección oportunista ocurriendo ≥ 6 meses de iniciada o cambiada la TAR.

No todos los casos corresponden a falla de tratamiento: La aparición de infecciones u otras condiciones dentro de los primeros meses de TAR puede corresponder a infecciones u otras condiciones no reconocidas previamente, infecciones oportunistas nuevas o recurrentes que se manifiestan por el SRI. (543,544) Otra posibilidad es que persista el gran daño que se produjo en ciertos órganos (pulmones, cerebro y otros) durante el período de mayor depresión inmune y ello favorezca infecciones recurrentes o manifestaciones de los órganos dañados (ej.bronquiectasias, convulsiones, etc.). Todas estas condiciones generalmente no requieren de discontinuación de la TAR. (Nivel de evidencia: 2)

Evaluación de falla de la TAR

La evaluación de los pacientes con falla de tratamiento debe incluir:

- Edad, ya que es muy probable que en adolescentes los cambios en el desarrollo y metabolismo, y sus características conductuales se traduzcan en el incumplimiento de la TAR en uso y afecte la decisión en los nuevos ARV a elegir.
- Evaluación de la adherencia a terapia, antecedentes de intolerancia / toxicidades a drogas, y aspectos de farmacocinética, y probabilidad de adherir al nuevo régimen.
- Historia de TAR previas (exposición limitada, intermedia o extensa) y resultados de pruebas de resistencias (genotipificaciones anteriores y actuales) (545,547).(Nivel de evidencia:1).
- Niveles actuales de CV y de porcentajes o recuentos de CD4 y sus cambios en el tiempo.
- Historia y examen físico para evaluar el estado clínico.
- Disponibilidad de futuras opciones de TAR si no se logra supresión duradera.

h. Objetivos de la nueva TAR:

- Lograr y mantener el máximo de supresión viral (CV bajo los límites de la indetectabilidad) en forma duradera.
- Preservar o restaurar la función inmune.
- Mejorar la condición clínica o prevenir su progresión y
- Preservar futuras opciones de ARV.

No todos los casos de falla de tratamiento requieren de cambio inmediato de la terapia: **antes del cambio se debe evaluar bien cual o cuales son las causas, especialmente si es por falta de adherencia, y así sólo después de una cuidadosa evaluación decidir cual es la mejor estrategia a seguir.**

Criterios para elegir el nuevo régimen:

- El nuevo régimen debe contemplar al menos 2 nuevos ARV completamente activos y se debe seleccionar basándose en: (545-547) (Nivel de evidencia: 1)
- Historia de tratamientos y pruebas de resistencia a ARV.
- Tolerancia de los ARV.
- Adherencia.
- Interacciones medicamentosas.
- Disponibilidad de formulaciones pediátricas

Recomendaciones para cambio de TAR

La construcción de nuevos esquemas para pacientes con fracaso debe combinar drogas de alta potencia. Justamente la clave del éxito de la nueva TAR está en la inclusión de agentes ARV activos, al menos 2 medicamentos completamente activo(475). (Nivel de evidencia: 1) (Anexo N° 7).

Cambio de TAR en niños con fracaso a regímenes múltiples

Se debe seleccionar el nuevo régimen en base a la historia de tratamientos y pruebas de resistencia. Las posibles combinaciones son múltiples e incluyen en nuestro medio los diferentes ARV de las familias de los INTR, los INNRT y los IP potenciados con ritonavir. Los regímenes basados en Lopinavir / rtv han mostrado una actividad duradera en niños TAR experimentados, incluyendo niños con terapias previas con IP (548,550). (Nivel de evidencia: 1) Sin embargo, en niños muy experimentados y/o muy multiresistente, no es infrecuente que la nueva TAR deba contemplar algunos ARV como enfuvirtida, maraviroc y darunavir. (551-552) (Nivel de evidencia: 1) (Anexo N° 24)

Tenofovir, Saquinavir, Etravirina, Raltegravir, y otros, en casos de multiresistencia a las drogas usuales pueden y se han usado en niños con excelentes resultados y sin mayores efectos adversos. (553-556) (Nivel de evidencia: 1) Estudios en adultos sugieren que la continuación de lamivudina puede contribuir a la supresión de la replicación viral a pesar de la presencia de mutaciones de resistencia a ella (557). (Nivel de evidencia: 1)

i. Interrupción o suspensión definitiva de la TAR

No se debe realizar interrupciones de tratamiento. En niños, sin embargo, en ocasiones es necesaria la interrupción o discontinuación de la TAR en eventos no planeados (enfermedad aguda, toxicidad grave) o en eventos planeados (cirugías electivas que no permiten la ingesta oral, o a petición del paciente o sus padres). (475) (Nivel de evidencia: 1)

Frente a interrupciones planeadas de corto tiempo, todos los ARV deben ser discontinuados al mismo tiempo y, apenas sea posible, reiniciar TAR regular. Si la interrupción va a ser prolongada o frente a toxicidades severas, entonces debiera suspenderse toda la terapia. Esto no es problemático si los medicamentos tienen vidas medias similares, pero sí puede serlo cuando la TAR contempla agentes con una vida media más larga como son NVP y EFV. En este caso, algunos expertos recomiendan suspender los INNTR primero y continuar las otras drogas antiretrovirales por 2 semanas. (558-560) (Nivel de evidencia:1)

En el caso de toxicidad de la TAR que pone en peligro la vida, todas las drogas debieran suspenderse inmediatamente independiente de su vida media.

Causas suspensión definitiva de TAR en niños con VIH:

- Toxicidad acumulativa.
- Dificultad en cumplimiento del tratamiento.
- Pobre calidad de vida.
- Decisión del paciente, de sus padres o tutores legales.

j. Monitorización de la TAR

Para el éxito de la TAR es esencial discutir estrategias de adherencia antes de iniciarla. Debe ser monitorizada con controles clínicos, inmunológicos y virológicos periódicos para evaluar eficacia y eventual toxicidad (10-13). (Anexo N° 5).

El seguimiento frente a regímenes nuevos debe realizarse con controles clínicos a las 2, 4 y 8 semanas del inicio, para revisar la administración de los medicamentos y la adherencia; se debe evaluar la tolerancia, posibles efectos colaterales con detección oportuna de reacciones adversas a uno o más de los ARV, ocurrencia de nuevas enfermedades oportunistas por progresión de la enfermedad o por reconstitución inmune (543,544) (Nivel de evidencia: 4).

También se deben realizar controles de laboratorio a las 4 semanas para evaluar la respuesta inmunológica y virológica (CD4 y CV) y detectar posible toxicidad. (Nivel de evidencia:2)

La frecuencia de los controles posteriores dependerá de la respuesta a la TAR y de la existencia de reacciones adversas o co-morbilidades o aparición de manifestaciones de síndrome de reconstitución inmune (543, 544). En pacientes estables controlar al menos cada 4 a 6 semanas para monitorear adherencia, toxicidad, eficacia (475). Nivel de evidencia: 2)

Reforzar adherencia a TAR en cada visita.

El control de laboratorio debe hacerse al menos cada 3-4 meses (CD4, CV y otros exámenes para detectar toxicidad). Se deben considerar monitoreos más frecuentes de CD4 y CV en niños con sospecha de deterioro clínico, inmunológico y/o virológico (475).(Nivel de evidencia: 1)

Criterios para medir el éxito de la TAR

- Carga Viral: idealmente debe llegar a niveles indetectables, pero en niños lo más frecuente de lograr es una reducción $\geq 1 \log^{10}$ de la carga después de 4-6 meses de tratamiento.
- Recuento de CD4 debe lograr un aumento del 5% en los que están en categoría inmunológica 3, o mantener y/o lograr cualquier nivel de aumento en los que están en categorías 1 ó 2.
- Clínica debe mejorar el peso, el crecimiento, el desarrollo neuro-psíquico y el control de las complicaciones de la infección VIH.
- Debe mejorar la calidad de vida, como medición a largo plazo. (475) (Nivel de evidencia: 1)

6. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

6.1. Situación de la atención del VIH/ SIDA en Chile y barreras para la implementación de las recomendaciones

6.1.1. Organización de las redes de atención

El examen para la detección del VIH, está disponible en establecimientos de atención primaria, centros ambulatorios de especialidades y en todos los servicios clínicos de los hospitales del sistema público de salud. También se puede realizar en Clínicas, laboratorios clínicos, mutuales, centros médicos, fundaciones, hospitales clínicos universitarios, hospitales institucionales, organismos no gubernamentales, que cumplen con los requisitos normativos para la toma del examen. La atención de las personas con VIH/ SIDA se otorga principalmente en Centros de Atención VIH radicados en el nivel de atención ambulatoria de especialidades de acuerdo al Modelo de Atención vigente (9), sin perjuicio de una integración en red con los demás niveles.

Los Centros de Atención VIH deben reunir características físicas específicas que permitan la adecuada atención de las personas que viven con VIH/SIDA y el resguardo de la confidencialidad. La dotación y capacitación del recurso humano de los Centros de Atención debe garantizar la calidad de la atención integral de los pacientes con VIH. El Modelo de Atención establece los estándares de infraestructura, conectividad, tiempos de atención y dotación de profesionales de la salud según el número de personas en control y en tratamiento. Asimismo establece la especialización médica requerida y la capacitación continua de los profesionales de la salud de los centros.

Las funciones de los miembros de los Centros de Atención VIH están debidamente especificadas y su organización debe estar familiarizada con elementos de gestión: presupuestos, eficacia, eficiencia y oportunidad en la atención. Su quehacer debe ser permanentemente evaluado mediante un programa de control, registro de reclamos, monitoreo de indicadores de impacto y control de calidad, centrado en la toma de decisiones a nivel asistencial y de gestión, la evaluación de los procesos y el monitoreo de los resultados. La implementación y monitoreo de los indicadores de resultados son de responsabilidad de la Autoridad Sanitaria.

La variedad de las patologías relacionadas y no relacionadas a VIH que afectan a las PVVIH requiere un manejo multidisciplinario por parte de las diversas especialidades de la medicina y la cirugía como también de otras profesiones de la salud por lo que se deben establecer redes formales de consulta y derivación al interior de los Servicios de Salud que garanticen a las PVVIH la atención por profesionales calificados y tiempos máximos entre

solicitud y asignación de horas, el acceso expedito y oportuno a estudios de imágenes, hospitalización de baja complejidad y en unidades de cuidados intensivos.

El rol de la Atención Primaria de Salud es fundamental en la detección, orientación, consejería y derivación oportuna de los casos positivos al nivel de atención ambulatoria de especialidades.

6.1.2 Barreras a la implementación

Las principales barreras que se han identificado para la implementación de la Guía son:

- **Infraestructura y conectividad:** persisten deficiencias de infraestructura en los Centros de Atención VIH y algunos carecen de la conectividad necesaria para la instalación de sistemas en línea que permitan la gestión, registro y monitoreo
- **Dotación, rotación y capacitación de RR HH:** es la principal limitante para el cumplimiento de esta Guía. En los Centros de atención existen dotaciones de RRHH heterogéneas cuantitativa y cualitativamente, pero en general se ha objetivado un déficit de dotación de profesionales.
- **Gestión y descentralización:** Desde el año 2011, se inició un proceso de descentralización progresiva de la gestión de los tratamientos antirretrovirales; otorgando las responsabilidades a los comités locales de farmacia (en los que participan profesionales responsables de la atención de VIH) manteniéndose desde el nivel central la gestión de los casos mas complejos a través del Comité Científico Asesor (a excepción de los Centros de la Región Metropolitana)
- **Registro:** existen deficiencias significativas en los sistemas de registro y en su informatización.
- **Funcionamiento integrado y expedito de la red:** si bien hay mejoras importantes en los niveles de coordinación con la atención primaria y con la red multidisciplinaria, se requieren nuevos progresos en la formalización de estas instancias de derivación.
- **Monitoreo y control de calidad:** existen positivos indicadores de impacto de la atención integral de personas con VIH, sin embargo las instancias de monitoreo y de medición de indicadores de proceso es rudimentaria.

6.2. Disseminación

Los contenidos íntegros de esta Guía, así como el Resumen de recomendaciones se encontrarán disponibles en el sitio web del Ministerio de Salud en <http://www.minsal.cl>

No se planifica la edición de una versión para pacientes ni la edición de la Guía en formato de bolsillo.

6.3. Evaluación de cumplimiento

La evaluación del cumplimiento de las recomendaciones, la adherencia a la Guía y los desenlaces de los pacientes se realizará mediante:

6.3.1. Indicadores de proceso

Se controlarán algunos de los siguientes indicadores:

- N° de Centros de Atención VIH que disponen de la Guía en forma fácilmente accesible/ Total de Centros de Atención VIH * 100.
- N° de profesionales de la salud que han sido capacitados en los contenidos de la Guía por Centro de Atención VIH/ N° total de profesionales de la salud que se desempeñan en el Centro * 100.
- N° de prescripciones de TAR que se ajustan a la Guía/ N° total de prescripciones de TAR del Centro * 100.
- N° de Protocolos completos de Transmisión Vertical de acuerdo a la Guía/ N° de embarazadas por Centro * 100.

6.3.2. Indicadores de resultados

Se controlarán algunos de los siguientes indicadores:

- N° de pacientes en TAR fallecidos atendidos en el Centro de Atención VIH/ N° total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH * 100.
- N° de pacientes en TAR atendidos en el Centro de Atención VIH que progresan a SIDA/ N° total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH * 100.
- N° de pacientes con fracaso de TAR en el Centro de Atención VIH/ N° total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH * 100.
- N° de pacientes con cambio de TAR por toxicidad en el Centro de Atención VIH/ N° total de pacientes en TAR en el Centro de Atención VIH * 100.

7. DESARROLLO DE LA GUÍA

La primera Guía de Tratamiento Antirretroviral fue editada y difundida el año 2001, siendo reemplazada por la Guía Clínica VIH/ SIDA GES el año 2005 y posteriormente la del año 2010

7.1. Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

Grupo de trabajo VIH/SIDA ADULTOS

Dr. Carlos Beltrán	Jefe Departamento Infectología Complejo Asistencial Barros Luco Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad de Santiago Director de la Sociedad Médica de Santiago Miembro Sociedad Chilena de Infectología Coordinador de elaboración de Guía, capítulo de Adulto.
Dr. Carlos Pérez	Médico Internista Infectólogo Jefe Programa de Enfermedades Infecciosas y Profesor Asociado de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Ex Presidente Sociedad Chilena de Infectología Miembro Comité Consultivo SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología
Dra. Patricia Vásquez	Médica Internista Infectólogo Jefa Unidad de Infectología Hospital San Juan de Dios Profesora agregada Facultad de Medicina Universidad de Chile Miembro Comité Consultivo SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología.
Dr. Marcelo Wolff	Médico Internista Infectólogo Jefe Unidad de Infectología Hospital San Borja - Arriarán Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad de Chile Miembro Comité Consultivo SIDA Sociedad Chilena de Infectología Presidente Fundación Arriarán.
Dr. Alejandro Afani	Médico Internista Inmunólogo. Director del Centro de VIH Hospital Clínico Universidad de Chile. Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad de Chile. Ex Presidente de la Sociedad Chilena de Inmunología Coordinador Comité Consultivo SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología.
Dr Luis Miguel Noriega	Médico internista Infectólogo Clínica Alemana Miembro de Sociedad Chilena de Infectología.

Dr. Luis Ballesteros	Médico internista Infectólogo Hospital Salvador Miembro Sociedad Chilena de Infectología.
Dra Laura Bahamondes	Médico Internista Infectóloga Subdirectora Hospital Dr, Lucio Córdova Integrante Comitê Científico Asesor Del Programa VIH SIDA, Ministério de Salud.
Dra Ana María Burdiles	Médico Internista Inmunóloga Tratante VIH SIDA, Complejo Asistencial Hospital San José Integrante Comité Científico Asesor del Programa VIH/ SIDA, Ministerio de Salud.
EU Sra. Gloria Berríos	Enfermera Universitaria. Encargada Area Atención Integral Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS,DIPRECE, Subsecretaría de Salud Pública.
EU Sra. Ana María San Martín	Jefa Departamento Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS,DIPRECE.
Elba Wu H	Médico, Pediatra, Infectóloga, Sociedad Chilena de Pediatría Presidenta Comité Nacional de SIDA Pediátrico de la Sociedad Chilena de Pediatría Fac. Medicina, Pediatría, Hospital San Juan de Dios Integrante Comité Científico Asesor de VIH/SIDA del Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS, Minsal.
María Isabel Galaz	Médico Pediatra; Infectóloga Encargada Programa VIH/SIDA Pediátrico Hospital Roberto del Río Sociedad Chilena de Infectología Secretaria Comité Nacional de SIDA Pediátrico (SOCHIPE) Representante Comité Científico de SIDA de la Sociedad Chilena de Infectología Integrante Comité Científico Asesor de VIH/SIDA del Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS, Minsal.
Ana Chávez	Médico Pediatra Infectóloga Encargada Programa VIH/SIDA Pediátrico Hospital Exequiel González Cortés Miembro de la Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena de Infectología Miembro Comité Nacional de SIDA Pediátrico Integrante Comité Asesor de ITS del Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS, MINSAL. Integrante Comité Regional Eliminación Transmisión Vertical de VIH y Sífilis, SEREMI Integrante Comité Nacional Eliminación Transmisión Vertical de VIH y Sífilis, Minsal.

Eloísa Vizueta	Médico Pediatra; Infectóloga Encargada Programa VIH/SIDA Pediátrico Hospital Clínico San Borja Arriarán Sociedad Chilena de Infectología Miembro Comité Nacional de SIDA Pediátrico (SOCHIPE) Integrante Comité Científico Asesor de VIH/SIDA del Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA e ITS, Minsal Integrante Comité Regional de Eliminación de la Transmisión Vertical del VIH y de la Sífilis. Seremi Metropolitana Integrante Comité Regional de VIH.Seremi Metropolitana.
Anamaría Peña	Médico Pediatra; Infectóloga Hospital Dr. Sótero del Río Encargada Programa VIH/SIDA Infantil SSMSO Profesor Asociado Adjunto Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile Miembro de la Sociedad Chilena de Pediatría y Sociedad Chilena de Infectología Miembro Comité Nacional de SIDA Pediátrico.
Ana María Alvarez	Medico Pediatra;Infectologa Jefa Unidad de Infectologia Infantil Hospital San Juan de Dios Encargada Programa VIH/SIDA Infantil Hospital San Juan de Dios.
Julia Villarroel	Médico, Pediatra Infectóloga Sociedad Chilena de Infectología Hospital Félix Bulnes.
Dra. María Dolores Tohá	Médico Jefe Secretaría Técnica AUGE DIPRECE Ministerio de Salud

Diseño y diagramación:

Lilían Madariaga Silva

Secretaría Técnica AUGE

División de Prevención y Control de Enfermedades

Subsecretaría de Salud Pública, Ministerio de Salud

7.2 Declaración de conflictos de interés

Los participantes en la redacción de esta guía han declarado los siguientes conflictos de interés

El Dr. Carlos Pérez ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Honorarios por conferencias: BMS; Gador, Gilead, Abbvie, MSD, GSK
- Asistencia a Congresos y actividades científicas: BMS, Gador/Gilead, MSD, Abbvie, GSK, Janssen
- Fondos para investigaciones: MSD, GSK, BMS

- Honorarios por consultorías gador7Gilead, MSD, GSK.

La Dra. Patricia Vásquez ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Honorarios por conferencias: BMS; Gador, Abbvie, MSD,
- Asistencia a Congresos y actividades científicas: MSD, GSK, ABBVIE, GADOR, JANSSEN
- Fondos para investigaciones: ABBVIE
- Honorarios por consultorías: ABBVIE, MSD, GSK.

El Dr. Marcelo Wolff ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Honorarios por conferencias: BMS;
- Asistencia a Congresos y actividades científicas: MSD,
- Fondos para investigaciones: GSK
- Honorarios por consultorías: NO, en los últimos 24 meses.

El Dr. Alejandro Afani ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Honorarios por conferencias: MSD, GADOR/GILEAD, BMS, JANSSEN GSK.
- Asistencia a Congresos y actividades científicas: MSD, GSK, ABBVIE, GADOR/GILEAD, BMS,
- Fondos para investigaciones: MSD, GSK
- Honorarios por consultorías: NO.

El Dr. Carlos Beltrán ha declarado los siguientes conflictos de interés:

- Apoyo educacional para asistencia e invitación a eventos científicos en el país y el extranjero por parte de MSD; Abbott; Bristol-Myers-Squibb y GlaxoSmithKline
- Director del programa de formación en Infectología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago que tiene apoyo financiero para el pago del arancel universitario para becarios por parte de Laboratorio MSD
- Honorario por participación en reunión científica de Bristol Myers Squibb en el extranjero
- Participación en protocolos de investigación clínica con GlaxoSmithKline, MSD, Bristol Myers Squibb, Tibotec y Schering Plough.

La Dra. Laura Bahamondes ha declarado los siguientes conflictos de interés

- Honorarios por conferencias: NO.
- Asistencia a Congresos y actividades científicas: GSK, ABBVIE, GADOR/GILEAD, MSD,
- Fondos para investigaciones: NO
- Honorarios por consultorías: NO.

La Dra Ana María Burdiles declara no tener conflictos de interés.

El Dr Luis Miguel Noriega declara no tener conflictos de interés.

La Dra Elba Wu Declara no tener conflictos de interés.

La Dra. M. Isabel Galaz L.: Ha declarado tener los siguientes conflictos de interés:

- Participación en cursos y congresos de la especialidad auspiciada por GSK, MSD, BMS,
- Participación en protocolos de investigación BMS (PRINCE I y II, 452).

La Dra. Ana Chávez Polanco: Sin conflictos de interés.

La Dra. Eloísa Vizueta: Ha declarado tener los siguientes conflictos de interés:

- Participación en cursos y congresos de la especialidad auspiciada por MSD, ABBVIE.

La Dra. Anamaría Peña: Ha declarado tener los siguientes conflictos de Interés:

- Participación en cursos y congresos de la especialidad auspiciada por GSK, MSD.
- Participación en protocolos de investigación BMS (PRINCE I y II, ai 424-452).

La Dra. Ana María Álvarez: ha declarado los siguientes conflictos de interés participación en cursos y congresos de la especialidad auspiciados por MSD, GSK.

La Dra. Julia Villarroel: declara no tener conflictos de interés.

7.3 Revisión de la evidencia

Esta Guía está basada en la mejor evidencia disponible hasta diciembre 2012, identificando las intervenciones más efectivas y en lo posible las más costo-efectivas y está desarrollada sistemáticamente para apoyar las decisiones clínicas en circunstancias específicas. La búsqueda se organizó en torno a preguntas que dieran respuesta a cada uno de los puntos abordados.

Para la confección de esta Guía se efectuó una revisión completa de todas las Guías Clínicas publicadas hasta Octubre de 2012 que tuvieran una definición explícita de la calidad de la evidencia que respaldara las recomendaciones. También se revisaron los artículos más relevantes que constituyen la evidencia citada en las guías revisadas y otros artículos considerados relevantes por el grupo de trabajo. Se consultaron además documentos oficiales del Ministerio de Salud tales como boletines epidemiológicos y el documento del Modelo de Atención Integral VIH/SIDA. Finalmente se consideró en su elaboración la experiencia nacional evaluada mediante el “Estudio de Evaluación del Impacto de las TAR en PVVIH beneficiarias del Sistema Público de Salud Chileno” que da cuenta del seguimiento prospectivo de eficacia y toxicidad de los pacientes en TAR en el Sistema Público de Salud de Chile.

Las recomendaciones se han analizado en su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la

red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado.

7.4 Formulación de recomendaciones

La formulación de estas recomendaciones se efectuó por consenso simple. En los puntos en que no se obtuvo consenso se procedió a una nueva revisión de la evidencia hasta el logro de este consenso. Se consideró la perspectiva de los usuarios, mediante el análisis de los estudios que evalúan los factores asociados a la adherencia a los tratamientos, así como la eficacia y perfiles de seguridad de los ARV recomendados.

7.5 Validación de la Guía

No se consideró la validación previa de la Guía en usuarios diana mediante una aplicación piloto, sin embargo se procederá a una estricta evaluación de su aplicación y de los indicadores de proceso y de impacto.

7.6 Vigencia y actualización

Se considera un plazo de vigencia no inferior a 3 años, sin embargo esta Guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante que haga aconsejable la revisión de las recomendaciones.

ANEXO 1. Abreviaturas utilizadas en la Guía

/r	Boosting (refuerzo farmacológico) de Ritonavir
3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ACV	Accidente Cerebrovascular
And	Ácido Desoxirribonucleico
AGREE	Appraisal of Guideline Research and Evaluation
AHRQ	Agency for Health Research and Quality
ANI	Asymptomatic Neurocognitive Impairment
Anti HBc	Anticuerpos Anticore de VHB
Anti HBe	Anticuerpos Antiantígeno E de VHB
APP	Amenaza de parto prematuro
APRI	Antiretroviral Pregnancy Registry International
ARN	Ácido Ribonucleico
ARV	Antiretroviral
ATV	Atazanavir
BOC	Boceprevir
CD4	Linfocitos T CD4+
CDC	Centers for Disease Control
CMV	Citomegalovirus
CPK	Creatinfosfoquinasa
CT	Colesterol total
CT - HDL	Lipoproteínas de alta densidad del Colesterol
CT - LDL	Lipoproteínas de baja densidad del Colesterol
CV	Carga Viral
d4T	Estavudina
Ddl	Didanosina
DM	Diabetes mellitus
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
DTPa	Vacuna Difteria - Tétanos - <i>Pertussis</i> acelular
EC	Cápsulas entéricas
EDVIH	Escala de Demencia VIH
EFV	Efavirenz
ELISA	Ensayo Inmunoabsorbente ligado a Enzimas
EMS	Etilmetanosulfonato
ENF	Enfuvirtide
ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FDA	Food and Drugs Administration
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
GALT	Tejido linfoide del tubo digestivo
Gr	Gramos

GT	Genotipo
HAND	HIV associated Neurocognitive Disorder
HBeAg	Antígeno E de Virus Hepatitis B
HBsAg	Antígeno de Superficie de Virus Hepatitis B
HSH	Hombres que tienen Sexo con Hombres
IA-VIH	Infección Aguda por VIH
IR-VIH	Infección Reciente por VIH
IAM	Infarto Agudo del Miocardio
IDV	Indinavir
INI	Inhibidores de la integrasa
IF	Inhibidores de fusión
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IFN	Interferón pegilado
IgG	Inmunoglobulina G
IGRA	Test basados en liberación de Interferon
INNTR	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa
INTR	Inhibidores nucleósidos (nucleótidos) de la transcriptasa reversa
IP	Inhibidores de la proteasa
IRA	Insuficiencia Renal Aguda
ISP	Instituto de Salud Pública
ITS	Infecciones de transmisión sexual
IV	Intravenoso
Kgs.	Kilogramos
LIA	Inmunoblot
LGP	Linfadenopatía generalizada persistente
LPV/r	Lopinavir con boosting de Ritonavir
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> Complex
MEMS	Pastilleros Electrónicos
Mgs	Miligramos
ML	Mililitros
MND	Mild Neurocognitive Disorder
MVC	Maraviroc
NAVIH	Nefropatía asociada a VIH
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
NHS	National Health Service
NIH	National Institute of Health
NIL	Neumonitis Intersticial Linfoide
ONG	Organismo No Gubernamental
PAP	Papanicolau
PBQ	Perfil bioquímico
PCR	Reacción de Polimerasa en Cadena
PEEC	Programa de evaluación externa de calidad
PPD	Derivado Proteico Purificado de Tuberculosis
PTGO	Prueba de tolerancia a la glucosa oral

PVIH	Personas viviendo con VIH
QD	Una dosis diaria
RAL	Raltegravir
RBV	Ribavirina
Riesgo CV	Riesgo cardiovascular
RIPA	Radioinmunoprecipitación
RN	Recién nacido
RPM	Rotura prematura de membranas
RPR	Reagina Plasmática Rápida (antígeno no treponémico para sífilis)
RPV	Rilpivirina
RTV	Ritonavir
RVS	Respuesta virológica sostenida
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SMAQ	Simplified Medication Adherence Questionnaire
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SQV	Saquinavir
SRA	Síndrome Retroviral Agudo
SRI	Síndrome de reconstitución inmune
TAM	Mutaciones para análogos de Timidina
TAR	Terapia antirretroviral
TBL	Tuberculosis latente
TDF	Tenofovir difumarato
TG	Triglicéridos
TPV	Telaprevir
TR	Transcriptasa Reversa
TV	Transmisión vertical
VDRL	Venereal Disease Research Laboratory (antígeno no treponémico para sífilis)
VFG	Velocidad de Filtración Glomerular
VHB	Virus Hepatitis B
VHC	Virus Hepatitis C
VHS	Velocidad de eritrosedimentación
VHS	Virus Herpes Simple
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPH	Virus Papiloma Humano
VPP	Valor Predictivo Positivo
ZDV	Zidovudina

ANEXO 2. Niveles de evidencia y grado de recomendación

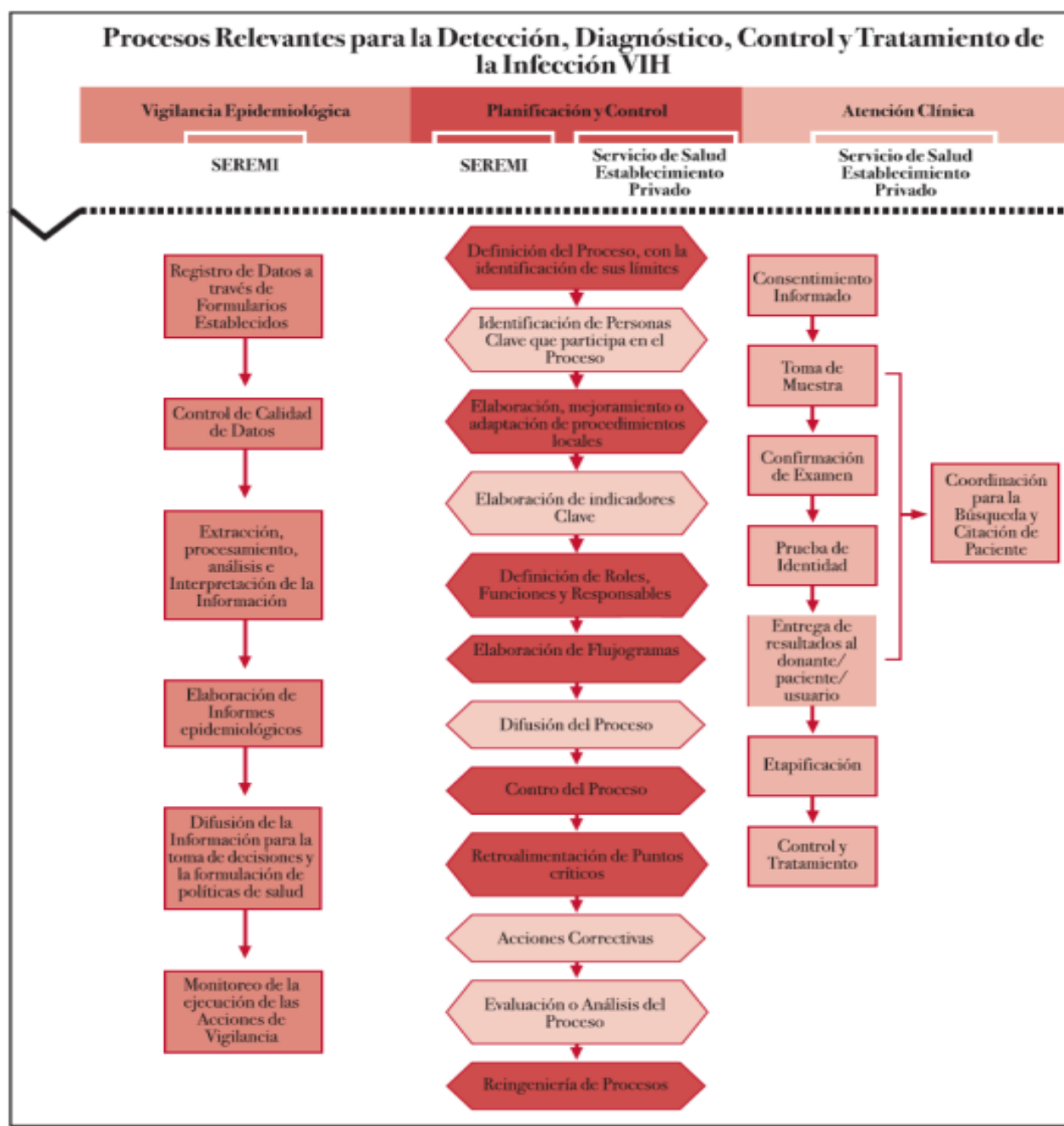
Niveles de Evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de diseño de investigación
1	Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías sanitarias
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos, series de casos, reporte de casos.
4	Opinión de expertos

Grados de Recomendación

Grado Recomendación	Fuerza de las Recomendaciones
A	Altamente recomendada , basada en estudios de buena calidad. En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con "gold standard", adecuada descripción de la prueba y ciego.
B	Recomendada basada en estudios de calidad moderada. En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. estudios cuasiexperimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con "gold standard" pero con limitaciones metodológicas
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin "gold standard"
I	Información insuficiente Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/ daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica

ANEXO 3: Procesos relevantes en la detección, diagnóstico, control y tratamiento



ANEXO 4: Calendario de controles de laboratorio iniciales, sin y con TAR

Examen	Control inicial	Pre TAR frecuencia	Inicio y cambio e TAR	Post TAR frecuencia	Comentario
ELISA VIH reactivo	X				Iniciar acciones terapéuticas y garantías GES, aún sin confirmación de ISP (Ord. C2/Nº93 de Subsecretarios Salud Pública y Redes, 12/01/2012, si el cuadro clínico lo amerita.
CD4	X	Cada 3-6 meses	X	Cada 3-6 meses	Cada 6 meses en pacientes clínicamente estables, en TAR exitosa, con CV indetectable y CD4 > 350 céls/mm ³ .
CV	X	+/-	X	Cada 3-6 meses	En paciente sin indicación de TAR, no se recomienda su medición rutinaria. Cada 6 meses en pacientes con TAR exitosa.
HLA-B*5701			X		En pacientes que vaya a iniciar o se considere eventual tratamiento con Abacavir (ABC).
Hemograma VHS y diferencial	X	Cada 3-6 meses	X	Primer mes Cada 3-6 meses	Con mayor frecuencia, según indicación clínica y en pacientes que inicien Zidovudina (AZT).
Perfil bioquímico	X	Cada 6-12 meses	X	Cada 6-12 meses	Considerar PTGO/HbA1c si glicemia en ayunas >125 mg/dL
Lípidos (CT, HDL, LDL, TG)	X	Anual	X	Cada 6-12 meses	Con mayor frecuencia, según indicación clínica.
Pruebas hepáticas	X	Anual	X	Primer y 3 ^{er} mes Cada 6-12 meses	Con mayor frecuencia, según indicación clínica y en pacientes en TAR con drogas hepatotóxicas y coinfectados con VHB/VHC.
Función renal (creatinina y orina)	X	Anual	X	Anual	Cada 3-6 meses, en pacientes que indican Tenofovir (TDF) o con insuficiencia renal basal.
VDRL o RPR	X	Anual	X	Anual	Cada 6 meses, en paciente con resultado previo reactivo.
HBaAg	+ Anticore total (HBcAc)	Anual	X	Anual	Si HbsAg (+), derivar a Hepatitis B - AUGE y definir necesidad de cambio de TAR.
Serología VHC	X	Según riesgo		Según riesgo	Si anti-VHC(+), derivar a Hepatitis C-AUGE y definir necesidad de cambio de TAR.
IgG antiToxoplasma	X				Repetir si cuadro clínico/epidemiológico lo amerita.
Serología Chagas	X				
Rx Tórax	X				Repetir en sintomático respiratorio.
PPD	X				Repetir, con antecedente fundado de exposición a TB o si negativo inicial y sospecha de anergia.

ANEXO 5: Clasificación CDC 1993 y patologías definitorias

	Etapa A	Etapa B	Etapa C
	Infección primaria Asintomático LGP	Infecciones y tumores no definitorios	Infecciones y tumores definitorios
1 (>499)			xxx
2 (200-499)			xxx
3 (<200)	xxx	xxx	xxx

xxx: SIDA

A.	Infección asintomática
	Infección aguda
	Linfadenopatía generalizada persistente

B.	Infección crónica sintomática, sin condiciones definitorias de SIDA. Incluye:
	▪ Candidiasis orofaríngea o vaginal >1 mes
	▪ Síndrome diarreico crónico >1 mes
	▪ Síndrome febril prolongado >1 mes
	▪ Baja de peso ≤ 10 Kgs.
	▪ Leucoplaquia oral vellosa
	▪ Herpes Zoster >1 episodio ó >1 dermatoma
	▪ Listerosis
	▪ Nocardiosis
	▪ Angiomatosis bacilar
	▪ Endocarditis, meningitis, neumonía, sepsis
	▪ Proceso inflamatorio pelviano
	▪ Polineuropatía periférica
▪ Púrpura trombocitopénico idiopático	
▪ Displasia cervical severa	

C.	Condiciones clínicas indicadoras de SIDA. Incluye:
	▪ Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar
	▪ Neumonía por <i>Pneumocystis</i> spp.
	▪ Criptococosis meníngea o extrapulmonar
	▪ Toxoplasmosis cerebral
	▪ Enfermedad por micobacterias atípicas
	▪ Retinitis por CMV
	▪ Candidiasis esofágica, traqueal o bronquial
	▪ Encefalopatía VIH
	▪ Leucoencefalopatía multifocal progresiva
	▪ Criptosporidiasis crónica >1 mes
	▪ Isosporosis crónica >1 mes
▪ Ulceras mucosas o cutáneas herpéticas crónicas >1 mes	

	▪ Neumonía recurrente.
	▪ Bacteremia recurrente por <i>Salmonella</i> spp.
	▪ Sarcoma de Kaposi
	▪ Linfoma no Hodgkin y/o linfoma de Sistema Nervioso Central
	▪ Cáncer cervicouterino invasor
	▪ Síndrome consuntivo (emaciación)

ANEXO 6. Antiretrovirales con Registro Sanitario en Chile

Zidovudina (AZT) 300mgs, 200mgs/20ML
Lamivudina (3TC) 150mgs
Abacavir (ABC) 300mgs
Didanosina (ddI) 250mgs EC y 400 mgs EC
Zidovudina+Lamivudina (AZT/3TC) 300/150mgs
Zidovudina+Lamivudina+Abacavir (AZT/3TC/ABC) 300/150/300 mgs
Abacavir+Lamivudina (ABC/3TC) 600/300 mgs
Tenofovir (TDF) 300 mgs
Tenofovir+Emtricitabina (TDF/FTC) 300/200 mgs
Ritonavir (RTV) 100 mgs
Saquinavir (SQV) 500 mgs
Fosamprenavir (FPV) 700 mgs
Lopinavir 200 mgs/Ritonavir 50mgs (LPV/RTV)
Atazanavir (ATV) 200 mgs, 300 mgs
Darunavir 300 mgs y 400 mgs
Efavirenz (EFV) 200mgs y 600 mgs
Tenofovir+Emtricitabina+Efavirenz (TDF/FTC/EFV) 300/200/600 mgs
Nevirapina (NVP) 200 mgs
Etravirina (ETR) 100 mgs
Tenofovir+Emtricitabina+Rilpivirina (TDF/FTC/RIL) 300/200/25 mgs
Raltegravir 400 mgs
* Tenofovir+Emtricitabina+Cobicistat+Elvitegravir (TDF/FTC/COBI/ELV) 300/200/150/150 mgs
Enfuvirtida 90 mgs (Vial)
Maraviroc 150 mgs, 300 mgs

* En fase de registro

ANEXO 7. Ajuste de dosis de los antiretrovirales en insuficiencia renal

INTR	VFG >50 ml/min	VFG 30-49 ml/min	VFG 10-29 ml/min	VFG < 10 ml/min
ddl EC >60 kg	400 mgs c/24 h	200 mgs c/24 h	150 mgs c/24 h	100 mgs c/24 h
ddl EC <60 kg	250 mgs c/24h	125 mgs c/24h	100 mgs c/24h	75 mgs c/24h
FTC	200 mgs c/24h	200 mgs c/24h	200 mgs c/72 h	200 mgs c/96 h
TDF	300 mgs c/24h	300 mgs c/48h	300 mgs c/72-96 h	300 mgs c/7 días
3TC	300 mgs c/24h	150 mgs c/24h	100 mgs c/24h	50-25 mgs c/24h
AZT	300 mgs c/12h	No requiere ajuste	No requiere ajuste	100 mgs c/8h
Abacavir	300 mgs c/12h	No requiere ajuste	No requiere ajuste	No requiere ajuste
Abacavir /3TC		Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente
AZT/3TC		Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente
AZT/3TC/Abacavir		Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente
TDF/FTC	C/24h	c/48h	Usar drogas individualmente	Usar drogas individualmente
Las demás familias de ARV (INNTR, IP, Raltegravir y Maraviroc) no requieren ajuste de dosis, excepto				
Maraviroc	150 - 300 mgs c/12 h	Reducir dosis con IP	Reducir dosis con IP	Reducir dosis con IP

- Tenofovir:
 - Debe usarse con precaución y monitoreo continuo de función renal
 - En pacientes con Insuficiencia renal se asocia a riesgo aumentado de deterioro adicional de función renal
 - No se recomienda en pacientes con VFG < 60 ml/min. Las posologías indicadas son en caso de no haber alternativa

ANEXO 8a. Principales toxicidades de los antirretrovirales (Adultos)

ARV	Toxicidad principal	Otras toxicidades
AZT	Anemia/Neutropenia, Metabólica, Lipoatrofia	Gastrointestinal, Cefalea, Exantema, Acidosis láctica, Miopatía
d4T	Polineuropatía, Lipoatrofia, Metabólica, Acidosis láctica	Pancreatitis, Esteatosis hepática
3TC	--	Gastrointestinal, Cefalea
Ddl	Pancreatitis, Polineuropatía, Metabólica, Lipoatrofia	Gastrointestinal, Hipertensión portal, Hiperuricemia, Acidosis láctica
Abacavir	Reacción de hipersensibilidad	Gastrointestinal
Tenofovir	Renal, Osteopenia	Gastrointestinal
Efavirenz	SNC, Lipoacumulación, Metabólica	Exantema, Hepatotoxicidad
Nevirapina	Hipersensibilidad, Hepatotoxicidad	
IP (excepto Atazanavir)	Lipoacumulación, Metabólica	Hepatotoxicidad, Gastrointestinal, potencia toxicidad renal de TDF, Osteonecrosis
Indinavir	Lipoacumulación, Metabólica, Hiperbilirrubinemia, Litiasis renal	Gastrointestinal
Atazanavir (no reforzado)	Lipoacumulación, Hiperbilirrubinemia, Exantema	Gastrointestinal, Litiasis biliar y renal, potencia toxicidad renal de TDF
Raltegravir	Miopatía	Hipersensibilidad
Maraviroc		Hepatotoxicidad, Hipersensibilidad

ANEXO 8b: Graduación de las principales toxicidades de los antiretrovirales

Graduación de las principales toxicidades	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematocrito (%)	28.5 - 31.4	24 - 28.4	19.5 - 23.9	< 19.5
Hemoglobina (grs/100 ml)	9.5 - 11	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
Glóbulos blancos (/mm ³)	2.500 - 3.999	1.000 - 2.499	800 - 999	< 800
Recuento neutrófilos (/mm ³)	1.000 - 1.499	750 - 999	500 - 749	< 500
Recuento plaquetas (/mm ³)	75.000 - 99.000	50.000 - 74.999	20.000 - 49.999	< 20.000 ó petequias
Hiperglicemia (mgs/100 ml)	116 - 160	161 - 250	251 - 500	> 500 ó cetoacidosis
Hipertrigliceridemia (mgs/100 ml)	250 - 400	401 - 750	751 - 1250	> 1250
Acidosis metabólica (HCO ₃ : mEq/lt)	19 - 21	15 - 18	10 - 14	< 10
Creatinina (x límite máx normal)	1.1 - 1.5	1.6 - 3.0	3.1 - 6.0	> 6 ó diálisis
Bilirrubina (x límite máx normal)	1.1 - 1.5	1.6 - 2.5	2.6 - 5.0	> 5
GOT (x límite máx normal)	1.25 - 2.5	2.6 - 5.0	5.1 - 10.0	> 10
GPT (x límite máx normal)	1.25 - 2.5	2.6 - 5.0	5.1 - 10.0	> 10
GGT (x límite máx normal)	1.25 - 2.5	2.6 - 5.0	5.1 - 10.0	> 10
Fosfatasas alcalinas (x límite máx n)	1.25 - 2.5	2.6 - 5.0	5.1 - 10.0	> 10
Lipasa (x límite máx normal)	1.1 - 1.39	1.4 - 2.09	2.1 - 5.0	> 5 ó pancreatitis
Amilasa (x límite máx normal)	1.1 - 1.39	1.4 - 2.09	2.1 - 5.0	> 5 ó pancreatitis
Vómitos	Aislados	Frecuentes	Hipotensión o hidratación EV	Hipotensión severa y/o hospitalización
Diarrea	3 - 4 x día	5 - 7 y/o nocturna	>7, hipotensión, hidratación EV	Hipotensión severa y/o hospitalización
Litiasis renal	Grado 4: Hematuria severa y/o insuficiencia renal obstructiva			
Polineuropatía	Leve	Requiere tratamiento	Interfiere con el sueño	Limita la marcha
Alteración del SNC	Ansiedad o depresión leve	Moderada	Severa, requiere asistencia	Psicosis aguda y/o hospitalización
Alergia	Exantema leve y/o prurito	Mâculas o mâculo - pâpulas difusas	Generalizadas	Anafilaxis, Stevens Johnson o exfoliación
Hipersensibilidad a Abacavir	Grado 4: Exantema con fiebre y/o sîntomas digestivos o respiratorios			

ANEXO 8c: Potencia comparativa e interacciones de estatinas

Fluvastatina*	Pravastatina*	Atorvastatina**	Rosuvastatina**	Lovastatina***	Simvastatina***
20 mgs	10 mgs			10 mgs	5 mgs
40 mgs	20 mgs	5 mgs		20 mgs	10 mgs
80 mgs	40 mgs	10 mgs	5 mgs	40 mgs	20 mgs
	80 mgs	20 mgs	10 mgs	80 mgs	40 mgs
		40 mgs	20 mgs		80 mgs
		80 mgs	40 mgs		

* Bajo potencial de interacción

** Usar con cautela con IP. No utilizar dosis máximas

*** Contraindicadas con IP

ANEXO 9a: Factores asociados con adherencia incorrecta

Factores relacionados con el paciente	Del esquema terapéutico	
<p>Creencias, actitudes y prejuicios de los pacientes respecto a la medicación, a la enfermedad (temor a que se conozca su condición) y al equipo médico-asistencial</p> <p>Baja capacidad para comprender información o instrucciones.</p>	<p>Esquemas complejos: alto número de píldoras, alta frecuencia de horarios</p> <p>Requerimientos dietéticos u otros</p> <p>Efectos secundarios, reacciones adversas</p>	
<p>Trastornos neuropsiquiátricos (depresión, trastorno del ánimo, psicosis, deterioro neurocognitivo, demencia).</p> <p>Abuso activo (no historia) de sustancias como drogas ilegales o alcohol.</p> <p>Edad joven o edad avanzada (con deterioro visual o auditivo).</p> <p>No disponer de domicilio fijo o soporte familiar.</p> <p>Historia de adherencia incorrecta previa.</p>	<th data-bbox="769 604 1443 695">Del proveedor (equipo asistencial y sistema de salud)</th> <p data-bbox="769 695 1443 1140"> Mala relación entre el personal sanitario y los pacientes No facilitar la obtención de información detallada y comprensible Dificultad de acceso a los medicamentos (interrupciones o dificultades en la dispensación) Dificultades en la atención (trabas burocráticas, limitación de horarios, problemas de transporte) </p>	Del proveedor (equipo asistencial y sistema de salud)

ANEXO 9b: Cuestionario Simplificado de Adherencia a Medicación (SMAQ)

1. Ha olvidado alguna vez tomar su medicamentos	Si No	No adherente Respuesta positiva 1 de 3
2. Ha descuidado el horario de los medicamentos	Si No	
3. Deja de tomar los medicamentos los momentos en que se siente mal	Si No	

4.- En la última semana cuantas veces ha olvidado la terapia	No adherente >2 dosis semana pasada o >2 días completos sin TAR últimos 3 meses
5.- Olvidó algún medicamento el pasado fin de semana	
6.- En los últimos 3 meses cuantos días no ha tomado toda la terapia	

GEEMA Study Group (Grupo Español para estudio multifactorial de la adherencia). AIDS 2002, 16: 605 - 613

ANEXO 10a: Principales mutaciones de resistencia a NRTI

Multi-nRTI Resistance: 69 Insertion Complex ^b (affects all nRTIs currently approved by the US FDA)											
M	A		▼	K				L	T	K	
41	62	69	70					210	215	219	
L	V	Insert R						W	Y	Q	
								F	E		
Multi-nRTI Resistance: 151 Complex ^c (affects all nRTIs currently approved by the US FDA except tenofovir)											
	A		V	F		F	Q				
	62		75	77		116	151				
	V		I	L		Y	M				
Multi-nRTI Resistance: Thymidine Analogue-Associated Mutations ^{d,e} (TAMs; affect all nRTIs currently approved by the US FDA)											
M		D		K				L	T	K	
41		67		70				210	215	219	
L		N		R				W	Y	Q	
								F	E		
Abacavir ^{f,g}			K		L		Y		M		
			65		74		115		184		
			R		V		F		V		
Didanosine ^h			K		L						
			65		74						
			R		V						
Emtricitabine			K						M		
			65						184		
			R						V		
									I		
Lamivudine			K						M		
			65						184		
			R						V		
									I		
Stavudine ^{d,e,g,i,j,k}	M		K	D		K			L	T	K
41		65	67		70				210	215	219
L		R	N		R				W	Y	Q
									F	E	
Tenofovir ^l			K		K						
			65		70						
			R		E						
Zidovudine ^{d,e,j,k}	M		D		K				L	T	K
41		67		70					210	215	219
L		N		R					W	Y	Q
									F	E	

De: IAS – USA drug resistance mutations November 2011. Topics in Antiviral Medicine 2011; 19 (4): 156 – 164

Multirresistencia de alto nivel a NRTI: por 3 vías

- Acumulación de mutaciones: 5 ó más TAMs, excepto 3TC/FTC (resistencia parcial):
 - TAM 1: M41L, L210W, T215F/Y
 - TAM 2: D67N, K70R, K219Q/E
- Complejo Q151M, excepto para TDF (resistencia parcial)
- Inserción Codón 69 (ins69)

Resistencia de alto nivel a NRTI específicos:

- AZT: T215F/Y (por sí sola); M41L + L210W; M41L ó L210W + 2 TAM2
- TDF: K65R (por sí sola); K70E; 3 TAMs incluyendo M41L ó L210W
- 3TC/FTC: M184I/V (por sí sola); K65R, especialmente con TAMs
- ABC: K65R; L74V; Y115F; M184V. Resistencia completa con más de una de ellas o asociadas a TAMs
- ddl: L74V (por sí sola); K65R, especialmente con TAMs

ANEXO 10b: Principales mutaciones de resistencia a NNRTI

Drug	Y181	K101	L100I	E138A	V106I	V179F	Y181C	M230L	G190S	V90I	V179D	K101E	K101H	A98G	V179T	G190A	
Efavirenz	181	100	101	103	106	108	181	188	190								
Etravirine ^a	181	100	101	106	138	179	181	190									
Nevirapine	181	100	101	103	106	108	181	188	190								
Rilpivirine ^a	181	101			138	179	181								221	227	230

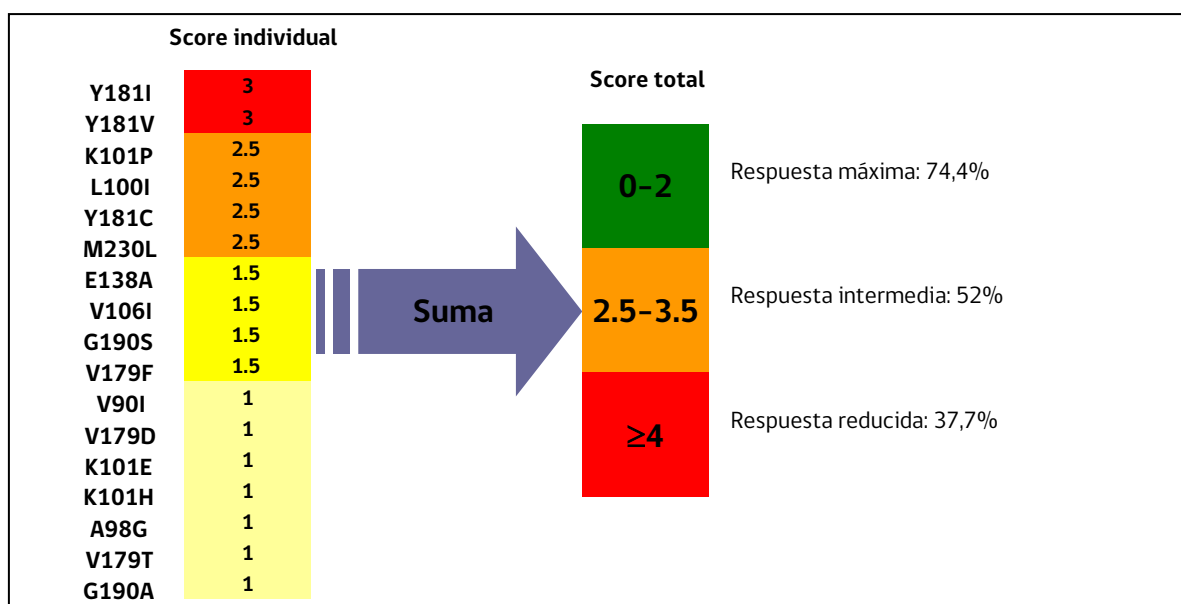
De: IAS - USA drug resistance mutations November 2011. Topics in Antiviral Medicine 2011; 19 (4): 156 - 164

Multirresistencia de alto nivel a NNRTI (excepto Etravirina):

- Cualquiera de L100I, K101P, K103N/S, V106M, V108I, Y181C/I, Y188L, G190S/A
- Rilpivirina comparte K101E/P e Y181C/I/V. La eficacia de Rilpivirina en pacientes con fracaso previo de NNRTI no ha sido demostrada, por lo que no se recomienda en estos casos, independientemente de la resistencia genotípica o ausencia de resistencia.

Resistencia de alto nivel a NNRTI específicos:

- EFV: Resistencia de alto nivel con cualquiera de las mutaciones de multirresistencia
- NVP: Resistencia de alto nivel con cualquiera de las mutaciones de multirresistencia
- Rilpivirina: K101E/P, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, H221Y, F227C, M230I/L
- Etravirina: Resistencia parcial con puntaje > 2,5 y de alto nivel con puntaje > 4 (Figura)



ANEXO 10c: Principales mutaciones de resistencia a IP

Atazanavir +/- ritonavir ^a	L	G	K	L	V	L	E	M	M	G	I	F	I	D	I	I	A	G	V	I	I	N	L	I
	10	16	20	24	32	33	34	36	46	48	50	53	54	60	62	64	71	73	82	84	85	88	90	93
	I F V C	E R M I T V			I I F V		Q	I L V	L	V	L	L Y M T A	L V M T A	E V	L M V	V I T L	C S T A		A T F I	V V S			M L M	
Darunavir/ ritonavir ^a	V				V	L			I	I	I							T	L	I	L			
	11				32	33			47	50	54							74	76	84		89		
	I				I	F			V	V	M L						P V		V	V	V			
Fosamprenavir/ ritonavir ^a	L				V				M	I	I	I					G	L	V	I	L			
	10				32				46	47	50	54					73	76	82	84		90		
	F I R V				I			L	V	V	L V M					S	V	A F S T		V	A V		M	
Indinavir/ ritonavir ^a	L	K	L	V	M				M	I	I	F	I	L	A	G	L	V	V	I	L			
	10	20	24	32	36				46			54				71	73	76	77	82	84		90	
	I R V	M R	I	I	I			L			V				V S T A		V I A V		F T			M		
Lopinavir/ ritonavir ^a	L	K	L	V	L				M	I	I	F	I	L	A	G	L	V	I	L				
	10	20	24	32	33				46	47	50	53	54		63	71	73	76	82	84		90		
	F I R V	M R	I	I	F			L	A	V	V	L L A M T S			P V T		V S V		A F T S		V	M		
Nelfinavir ^{a,m}	L		D		M				M							A	V	V	I	N	L			
	10		30		36				46							71	77	82	84	88	90			
	F I		N		I			L							V T		I A F T S		V D S					
Saquinavir/ ritonavir ^a	L	L							G	I	I	A	G	V	V	I	L							
	10	24							48		54	62	71	73	77	82	84		90					
	I R V	I						V		V	V	V S T			I A V									
Tipranavir/ ritonavir ^a	L		L	M	K	M	I	I	Q	H	T	V	N	I	L									
	10		33	36	43	46	47		54	58	69	74	82	83	84		89							
	V		F	I L V	T	L V		A M V	E	K R	P	L D V T												

De: IAS - USA drug resistance mutations November 2011. Topics in Antiviral Medicine 2011; 19 (4): 156 - 164

Mutaciones mayores de IP:

- V32I, M46I/L, I47A/V, I50V, I54L/M/V, V82A/F/T/S, I84V/A/C Y L90M
- Algunos autores consideran también D30N y G48V

Mutaciones menores de IP o compensatorias:

- L10F/I/R/V, K20M/R, L24I/V, L33F, M36I, F53L, L63P, A71T/V, G73S, N88D/S

Mutaciones de alta resistencia para IP específicos:

- ATV/r: I50L
- FPV/r: I50V
- LPV/r: I47A
- NFV: D30N
- SQV/r: G48V
- DRV/r: requiere asociación de al menos 2 mutaciones entre I50V, I54L/M, L76V, I84V

ANEXO 10d: Resistencia a INI y antagonistas de entrada

1. Resistencia a INI

Raltegravir ²²	E	Y	Q	N
	92	143	148	155
	Q	R	H	H
		H	K	
		C	R	

De: IAS - USA drug resistance mutations November 2011. Topics in Antiviral Medicine 2011; 19 (4): 156 - 164

Multiresistencia a INI:

- Y143C/HR ó Q148K/H/R ó N155H/S/T dan resistencia cruzada a Raltegravir y Elvitegravir
- Dolutegravir requiere acumulación de mutaciones por su mayor barrera genética

Grado de resistencia cruzada entre INI ("Fold Change de susceptibilidad)

	Dolutegravir	Raltegravir	Elvitegravir
Y143C/H/R	0,9 - 1,4	1,8 - 16	1,5 - 1,8
Q148K/H/R	0,9 - 1,2	13 - 83	7,3 - >1.700
N155H/S/T	1,2 - 1,9	5,2 - 11	25 - 68
Q148 + N155	10	> 140	390

Achurado = resistencia

2. Resistencia a antagonistas de entrada

Enfuvirtide ^v	G	I	V	Q	Q	N	N
	36	37	38	39	40	42	43
	D	V	A	R	H	T	D
	S	M	E				

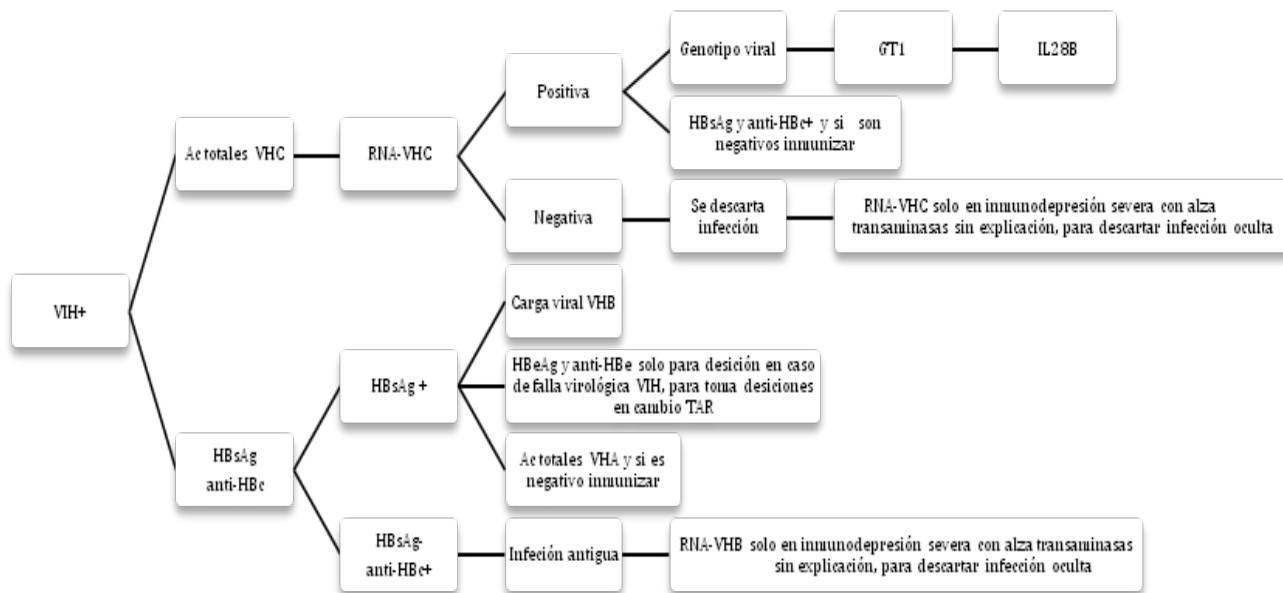
De: IAS - USA drug resistance mutations November 2011. Topics in Antiviral Medicine 2011; 19 (4): 156 - 164

- Polimorfismos en otras regiones del envoltorio pueden afectar la susceptibilidad a Enfuvirtide.
- La resistencia a Maraviroc está determinada básicamente por el tropismo viral.

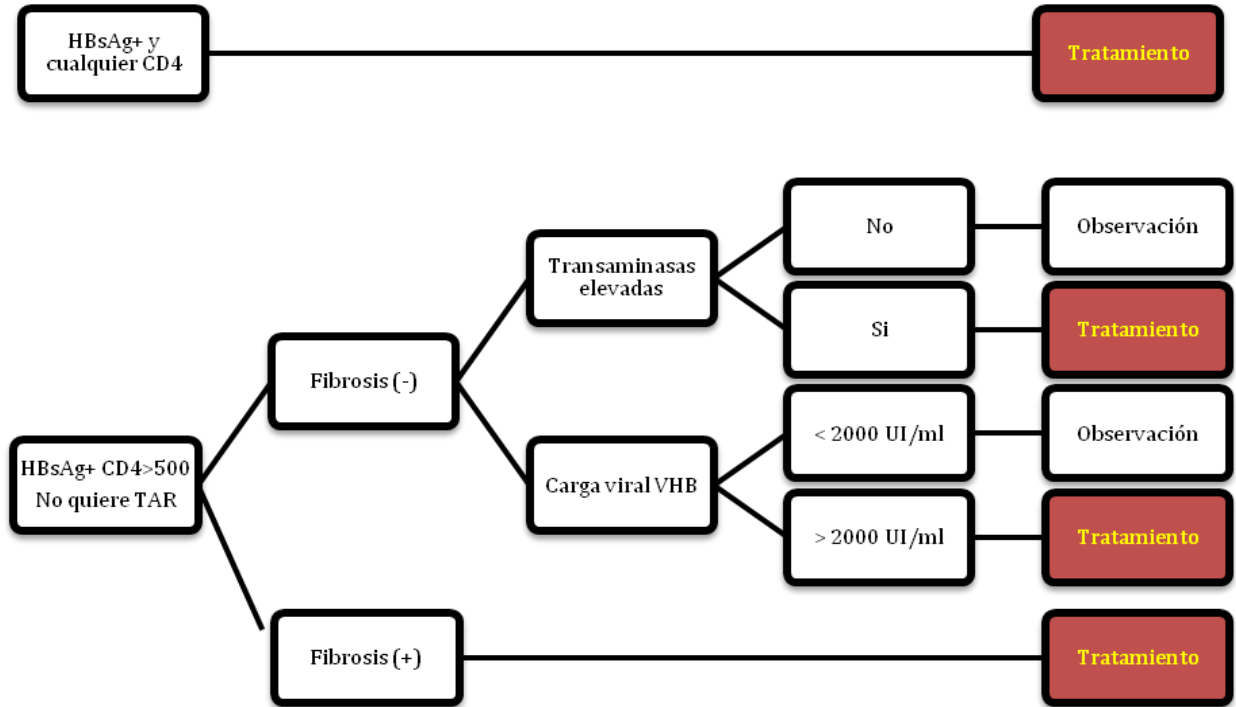
ANEXO 11. Metas de colesterol según riesgo CV estimado

Categoría de riesgo (Riesgo CV a 10 años)	Factor de riesgo	Meta de colesterol LDL
Muy elevado (> 20%)	Cardiopatía coronaria previa ó Diabetes mellitus ó Insuficiencia renal con VFG < 60 ml/min	< 100 mgs/dl
Elevado (10 - 20%)	Mayores de 50 años + 1 factor de riesgo: - Tabaquismo ó - Hipertensión arterial ó - Hipercolesterolemia ó - Hipertrigliceridemia	< 130 mgs/dl
Moderado (<10%)	Mayores de 50 años sin factores de riesgo ó Menores de 50 años con 1 - 2 factores	< 160 mgs/dl

ANEXO 12. Estudios VHB/C en coinfectados VIH



ANEXO 13. Tratamiento en coinfectados VIH/ VHB

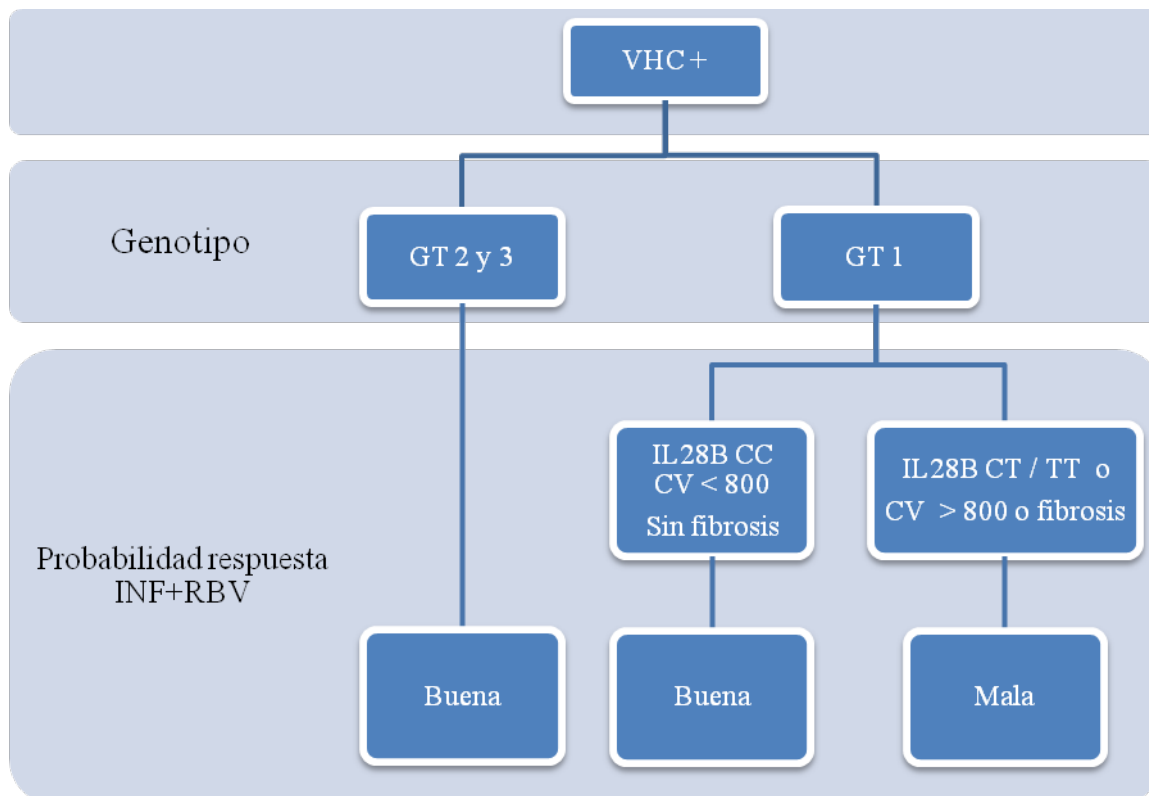


ANEXO 14: Tratamiento en coinfectados VIH/ VHC

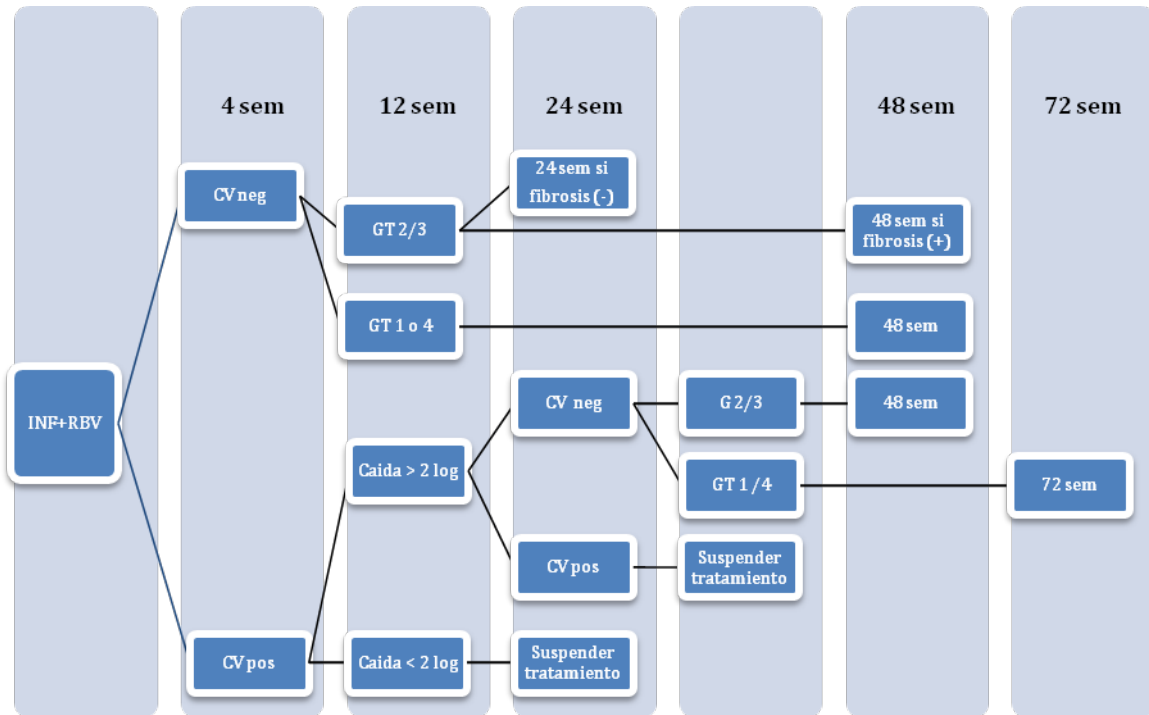
14a. Interacciones de TAR y nuevos antivirales para VHC

Terapia antiretroviral	Terapia VHC
Sin TAR	Boceprevir o Telaprevir
Raltegravir + 2 NRTI	Boceprevir o Telaprevir
ATV/r + 2 NRTI	Telaprevir dosis estándar No Boceprevir
Efavirenz + 2 NRTI	Telaprevir mayor dosis No Boceprevir
DRV/r, FPV/r, LPV/r	No Boceprevir ni Telaprevir
Etravirina, Rilpivirina	Telaprevir dosis estándar Boceprevir no estudiado

14b. Probabilidad de RVS según GT, CV e IL28

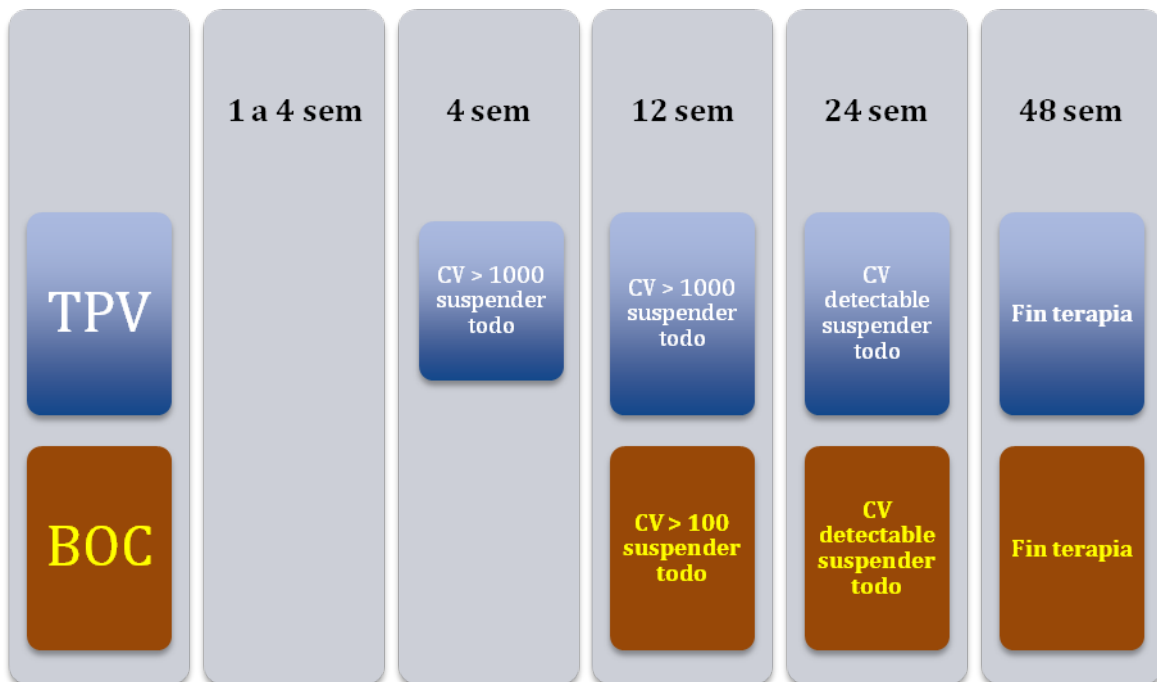


14c.- Duración del tratamiento con INF+RBV



Adaptado de "The European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines 2012"

14d.- Reglas de interrupción de TPV y BOC según respuesta de CV - VHC



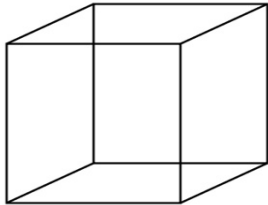
ANEXO 15. Esquema de desensibilización a sulfas

<i>Hora</i>	<i>Dosis T/S mg</i>	<i>Volumen a administrar en mL</i>
0	0,004 / 0,02	Obtener 0,5 mL de jarabe + 9,5 mL H ₂ O (Sol 1) Obtener 1 mL de Sol 1 + 9 mL H ₂ O (Sol 2) Obtener 1 mL de Sol 2 + 9 mL H ₂ O (Sol 3) Obtener 1 mL de Sol 3 + 9 mL H ₂ O (Sol 4) Tomar: 10 mL de Sol 4
1	0,04 / 0,2	Tomar: 10 mL de Sol 3
2	0,4 / 2	Tomar: 10 mL de Sol 2
3	4 / 20	Tomar: 10 mL de Sol 1
4	40 / 200	Tomar: 5 mL de jarabe
5	160 / 800	Tomar: 20 mL de jarabe
T: trimetoprim. S: sulfametoxazol. *Contiene trimetoprim 40 mg y sulfametoxazol 200 mg/5 mL.		

De: Martín Lasso B., por el Comité Consultivo de SIDA. Sociedad Chilena de Infectología. Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. Rev Chil Infect 2011; 28 (5): 440 - 460

- Se realiza con presentación pediátrica (suspensión)
- Después de cada dosis, deben administrarse 50 ml de agua

ANEXO 16. Escala de Demencia VIH (EDVIH versión en español)

Puntuación Máximo		
()	4	MEMORIA- REGISTRO
		Le voy a nombrar cuatro palabras. Quiero que las repita después de decírselas y que se acuerde de ellas porque luego se las voy a preguntar. Las palabras son: gato, media, azul, piña. (Espere un minuto luego de cada palabra).
()	4	ATENCIÓN
		Movimientos antisacádicos de ojos. Voy a colocar mi dedo índice a cada lado de su campo visual. Voy a mover un dedo o el otro. Lo que quiero es que cuando uno de los dedos se mueva, mire al dedo que se movió. Trate de no mover la cabeza. Voy a repetirlo varias veces (20). (Anote el número de errores en las 20 repeticiones y asígnele el valor correspondiente: 3 ó menos errores = 4; 4 errores = 3; 5 errores = 2; 6 errores = 0)
()	6	VELOCIDAD PSICOMOTORA
		Ahora quiero que escriba las letras de alfabeto en letra mayúscula lo más rápido que pueda en la parte de abajo del papel. Empiece cuando le indique. (Anote el tiempo en segundos: 0 - 22 seg = 6; 22,1 - 25 seg = 5; 25,1 - 28 seg = 4; 28,1 - 31 seg = 3; 31,1 - 34 seg = 2; 34,1 - 37 seg = 1; >37 seg = 0)
()	4	MEMORIA INMEDIATA
		Ahora quiero que me diga las cuatro palabras que mencionamos al principio. (Asigne un punto por cada una de las palabras para un total de 4)
()	2	CONSTRUCCIÓN
		Favor copiar el cubo de abajo lo más rápido que pueda cuando le indique. (Anote el tiempo en segundos: <25 seg = 2; 25 - 35 seg = 1; > 35 seg = 0)
		

_____/ 16 Total. En general una puntuación mayor de 13/16 es normal; desde 0 a 13 indica posible disfunción cognitiva

Anexo 17 Clasificación de ARV según FDA

Consideraciones y Recomendaciones de uso en embarazo

Antiretroviral	Clasificación FDA	Consideraciones	Recomendaciones
Zidovudina (AZT)	C	Sin evidencia de teratogenicidad. Bien tolerado, seguridad a corto plazo demostrada para madre e hijo.	INTR preferido para usar en combinaciones de ARV basado en estudios de eficacia y amplia experiencia.
Lamivudina (3TC)	C	Sin evidencia de teratogenicidad. Si existe coinfección con VHB puede producir reactivación si se suspende postparto.	Debido a amplia experiencia en su uso, en combinación con AZT es el régimen recomendado.
Didanosina (ddI)	B	Puede producir acidosis láctica fatal si se combina con d4T.	INTR alternativo.
Abacavir	C	Sin evidencia de teratogenicidad. Hipersensibilidad en 5-8% en no embarazadas; se desconoce datos en embarazo.	INTR alternativo.
Tenofovir	B	Sin evidencia de teratogenicidad. Desmineralización ósea en uso crónico de significado clínico incierto.	INTR alternativo después de haber considerado otros ARV. Monitorizar función renal por toxicidad renal.
Efavirenz	D	Malformaciones significativas.	Debe evitarse en 1 ^{er} trimestre. Después deberá considerarse sólo después de haber analizado otras alternativas.
Nevirapina	B	Sin evidencia de teratogenicidad. Aumento de toxicidad hepática potencialmente letal en mujeres con CD4>250/mm ³ al inicio de terapia.	Si la mujer se embaraza utilizando NVP y es bien tolerada puede continuarse independiente de los CD4.
Atazanavir	B	Sin evidencia de teratogenicidad. Riesgo de aumento de bilirrubina en RN no observado clínicamente.	IP alternativo. Indicar potenciado con Ritonavir.
Lopinavir/ritonavir	C	Bien tolerado. Seguridad a corto plazo demostrada en estudios fase I / II.	IP de elección. Se han descrito hiperglicemia o exacerbación de DM y cetoacidosis diabética.

Saquinavir	B	Sin evidencia de teratogenicidad. Bien tolerado. Seguridad a corto plazo demostrada para madre e hijo.	IP alternativo. Indicar potenciado con Ritonavir.
Ritonavir	B	Sin evidencia de teratogenicidad. Experiencia limitada en dosis completa en embarazo.	Se recomienda su uso asociado a otro IP para aumentar los niveles del 2º IP.
Fosamprenavir	C	Limitada experiencia en humanos.	Datos insuficientes para recomendar su uso.
Darunavir	C	Sin experiencia en humanos.	Datos insuficientes para recomendar su uso.
Enfuvirtida (T20)	B	Limitada experiencia en humanos.	Datos insuficientes para recomendar su uso.
Raltegravir	C	Sin experiencia en humanos.	Datos insuficientes para recomendar su uso.

Anexo 18. Clasificación CDC 1994 para menores de 13 años

	N: Asintomático	A: Síntomas leves	B: Síntomas moderados	C: Síntomas severos
1: Sin supresión inmune	N1	A1	B1	C1
2: Supresión moderada	N2	A2	B2	C2
3: Supresión severa	N3	A3	B3	C3

Categorías clínicas para niños menores de 13 años, con infección por VIH (clasificación CDC 1994)

▪ CATEGORÍA N: SIN SÍNTOMAS

Niños sin síntomas o signos, o que tienen sólo una de las condiciones de la Categoría A

▪ CATEGORÍA A: LEVEMENTE SINTOMÁTICOS

Niños con 2 ó más de las siguientes condiciones (pero ninguna de las condiciones de las Categorías B y C), presentes en forma persistente o recurrente

- Linfadenopatía ($\geq 0,5$ cm en más de 2 sitios; bilateral = 1 sitio)
- Hépatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección aguda: respiratoria alta, sinusitis u otitis media

▪ CATEGORÍA B: MODERADAMENTE SINTOMÁTICOS

Niños que tienen algunas de las siguientes condiciones:

- Anemia (< 8 gr/ dl), neutropenia ($< 1000/ \text{mm}^3$) o trombocitopenia ($< 100\ 000/ \text{mm}^3$) persistente (≥ 30 días)
- Fiebre persistente (duración > 1 mes)
- Meningitis, neumonía o sepsis bacteriana (un episodio)
- Candidiasis orofaríngea (algorra) persistente (> 2 meses), en niños $>$ de 6 ms de edad
- Diarrea recurrente o crónica
- Infección por citomégalo virus (CMV), inicio antes 1 mes de edad
- Estomatitis por virus herpes simple (VHS), recurrente (más de 2 episodios por año)
- Bronquitis, neumonitis, o esofagitis por VHS, inicio antes 1 mes de edad
- Varicela diseminada (varicela complicada)
- Herpes zoster: 2 ó más episodios o más de un dermatoma
- Toxoplasmosis, inicio antes 1 mes de edad

- Nocardiosis
- Neumonitis intersticial linfoide (NIL) o hiperplasia linfoide pulmonar
- Hepatitis, cardiomiopatía, nefropatía
- Otras: Leiomyosarcoma

▪ **CATEGORÍA C: SEVERAMENTE SINTOMÁTICOS**

Niños con cualquiera de las condiciones enumeradas en la definición de caso de SIDA de 1987, con excepción de NIL

- Infecciones bacterianas confirmadas, serias (septicemias, neumonías, meningitis, infecciones óseas o articulares, abscesos profundos), múltiples o recurrentes (≥ 2 en 2 años)
- Candidiasis, esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea, pulmones)
- Criptococosis, extrapulmonar
- Enfermedad por CMV (en sitios otros que hígado, bazo o ganglios linfáticos), inicio > 1 mes de edad
- Infección por VHS: úlceras mucocutáneas > 1 mes de duración, o bronquitis, neumonitis, o esofagitis de cualquiera duración, inicio > 1 mes de edad
- Neumonía por *P.jirovecii*
- Criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea duración > 1 mes
- Toxoplasmosis cerebral, inicio > 1 mes de edad
- Septicemias por Salmonellas no tíficas, recurrentes
- Mycobacterium tuberculosis, infección diseminada o extrapulmonar
- Infecciones diseminadas por otros mycobacterium
- Infecciones por otros agentes oportunistas
- Linfoma, primario, en el cerebro
- Otros linfomas
- Sarcoma de Kaposi
- Encefalopatía progresiva por VIH, presente por > 2 meses en ausencia de una enfermedad concurrente otra que la infección por VIH que pudiera explicar los hallazgos: falla para alcanzar o pérdida de los logros del desarrollo o de la habilidad intelectual; daño del crecimiento cerebral o microcefalia; déficit motor adquirido simétrico (2 ó más de paresia, reflejos patológicos, ataxia, o disturbios en la marcha)
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Síndrome de emaciación:

1. Pérdida de peso persistente,

+

2 A.- diarrea crónica (≥ 2 deposiciones blandas/día por ≥ 30 días),

o

2 B.- fiebre documentada (por ≥ 30 días, intermitente o constante)

ANEXO 19. Categorías inmunológicas para niños menores de 13 años, con infección por VIH

(clasificación CDC 1994)

- **CATEGORÍA 1:** SIN INMUNOSUPRESIÓN.
- **CATEGORÍA 2:** INMUNOSUPRESIÓN MODERADA.
- **CATEGORÍA 3:** INMUNOSUPRESIÓN SEVERA.

Categorías inmunológicas CDC 1994 por edad

	< 12 meses	< 12 meses	1 - 5 años	1 - 5 años	6 - 12 años	6 - 12 años
	CD4	%	CD4	%	CD4	%
1	≥ 1.500	≥ 25	≥ 1.000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2	750 - 1.499	15 - 24	500 - 999	15 - 24	200 - 499	15 - 24
3	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

ANEXO 20. Antiretrovirales aprobados por la FDA por grupos de edad (años)

Clase	0-2 años	2-6 años	6-12 años	12-18 años	Adultos
Inh de Entrada	-	-	-	Maraviroc (>16)	Maraviroc
	-	-	Enfuvirtide	Enfuvirtide	Enfuvirtide
Inh.Integ		Raltegravir	Raltegravir	Raltegravir	Raltegravir
IPs	-	-	-	Saquinavir(>16)	Saquinavir
	-	-	-	Indinavir (>16)	Indinavir
	-	-	Atazanavir	Atazanavir	Atazanavir
	-	Darunavir	Darunavir	Darunavir	Darunavir
	-	-	-	Nelfinavir (>13)	Nelfinavir
	Fosamprenavir	Fosamprenavir	Fosamprenavir	Fosamprenavir	Fosamprenavir
	Ritonavir	Ritonavir	Ritonavir	Ritonavir	Ritonavir
Lopinavir	Lopinavir	Lopinavir	Lopinavir	Lopinavir	
ITRNN	-	-	-	-	Rilpivirina
	-	-	Etravirina	Etravirina	Etravirina
	-	Efavirenz	Efavirenz	Efavirenz	Efavirenz
	Nevirapina	Nevirapina	Nevirapina	Nevirapina	Nevirapina
ITRN	-	Tenofovir	Tenofovir	Tenofovir	Tenofovir
ITRAN	Zidovudina	Zidovudina	Zidovudina	Zidovudina	Zidovudina
	Estavudina	Estavudina	Estavudina	Estavudina	Estavudina
	Lamivudina	Lamivudina	Lamivudina	Lamivudina	Lamivudina
	Embricitabina	Embricitabina	Embricitabina	Embricitabina	Embricitabina
	Didanosina	Didanosina	Didanosina	Didanosina	Didanosina
	Abacavir	Abacavir	Abacavir	Abacavir	Abacavir

ANEXO 21. Listado de ARV disponibles para niños en Chile

Zidovudina (AZT) 10mg/mL, 100mg, 300mg, 200mg/20mL
Lamivudina (3TC) 10mg/mL, 150mg
Abacavir (ABC) 20 mg/mL, 300mg
Didanosina (ddl) 4g/g, 100mg, 250mg EC y 400 mg EC
Estavudina (d4T) 15 mg, 20 mg, 30 mg y 40 mg
Zidovudina+Lamivudina (AZT/3TC) 300/150mg
Zidovudina+Lamivudina+Abacavir (AZT/3TC/ABC) 300/150/300 mg
Tenofovir (TDF) 300 mg
Tenofovir+Emtricitabina (TDF/FTC) 300/200mg
Indinavir (IDV)400 mg
Ritonavir (RTV) 100 mg
Saquinavir (SQV) 500 mg
Fosamprenavir (FosAPV) 700 mg
Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50mg (LPV/RTV); Lopinavir 80 mg/Ritonavir 20mg (LPV/RTV);
Atazanavir (ATV) 150 mg, 200 mg, 300 mg
Darunavir 300 mg
Efavirenz (EFV) 30mg, 200mg y 600 mg
Nevirapina (NVP) 10mg, 200mg
Etravirina (ETR) 100 mg
Raltegravir 400 mg
Enfuvirtida 90 mg (Vial)
Maraviroc 150 mg, 300 mg

ANEXO 22. Graduación toxicidades específicas en niños

TOXICIDADES ESPECÍFICAS	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hematocrito (%)	30%	25-29%	20-24%	≤ 19%
Hemoglobina (grs/dl)	10	9-9.9	8-8.9	6-7.9
Hemoglobina (grs/dl): - niños > 60 días, o > 3 ms a < 2 años	8.5 a 8.9- 9.0 a 9.9	7.0 a 7.5 - <8.5 a 8.9	6.5 - <7 a <7.5	< 6.5 ó síntomas clínicos severos atribuibles a anemia (ej. falla cardíaca), refractaria a terapia de soporte
Hemoglobina (grs/dl) - niños ≥ 2 años	10-10.9	7-9.9	< 6.5 a < 7.0	Insuficiencia cardíaca secundaria a anemia
Glóbulos blancos (/mm ³)	2000 - 3999	1000 - 1999	500 - 999	< 500
Recuento neutrófilos (/mm ³)	750 a 1000 a 1200 a 1499	400 a 500 a 750 a 999	250 a 399 a 500 a 749	< 250 a < 500
Recuento plaquetas (/mm ³)	60 000 a 100 000 a < 125 000	30000 - 50 000 a 60 000 a 75 000 a < 100 000	10000 - 25 000 a 30 000 a < 50 000	< 10000 - < 25 000 ó petequias o hemorragias
Glicemia (mgs/dl), nivel alto, NO en ayunas,	116-160	161-< 251	251-500	> 500 ó ceto-acidosis
Glicemia (mgs/dl), nivel alto, en ayunas	110-125 ≥ 100-110	126- 250	251-500	> 500
Colesterol total (mg/dl)	< 170-<200	200-<300	> 300	No aplica
Colesterol LDL (mg/dl)	< 110 < 100	110-129	> 130	No aplica
Colesterol HDL mg/dl	≤ 40 ó ≤ 45			
Triglicéridos (mgs/dl)	150-200 ≥100-110 niños > 10 a: ≥ 150	200-300	300-400	> 400-500
Acidosis metabólica (HCO ₃ :mEq/lt)	19 - 21	15 - 18	10 - 14	< 10
Creatinina (x límite máx normal)	1.1 - 1.5	1.6 - 3.0	3.1 - 6.0	> 6 ó diálisis
2 ms- 2 años	0,6-0,8	0,9-1,1	1,2-1,5	>1,5
2 años-adolescentes	0,7-1,0	1,1-1,6	1,7-2,0	> 2,0
Adolescentes	1,0-1,7	1,8-2,4	2,5-3,5	> 3,5
Clerance	60-75	50-59	35-49	<35

Creatinina cc/min/1,73m2				
Bilirrubina (x límite máx norm)	1.1 - 1.5	1.6 - 2.5	2.6 - 5.0	> 5
GOT o AST (x límite máx norm)	1.25 - 2.5	2.6 - 5.0	5.1 - 10.0	> 10
GPT o ALT (x límite máx norm)	1.25 - 2.5	2.6 - 5.0	5.1 - 10.0	> 10
GGT (x límite máx normal)	1.25 - 2.5	2.6 - 5.0	5.1 - 10.0	> 10
Fosfatasas alcalinas (x lím máx norm)	1.25 - 2.5	2.6 - 5.0	5.1 - 10.0	> 10
Lipasa (x límite máx normal)	1.1 - 1.5	1.4 - 3.0	2.1 - 5.0	> 5 ó pancreatitis
Amilasa (x límite máx normal)	1.1 - 1,5	1.4 - 2.0	2.1 - 5.0	> 5 ó pancreatitis
Ac. Láctico en sangre	2.1	2.1 a 5 mmol /L	5 a 10 mmol /l	> 10 mmol / L
Lactato	< 2.0 x ULN sin acidosis	≥ 2.x ULN sin acidosis	Lactato aumentado con pH < 7.3 sin consecuencias que pongan en peligro la vida o condiciones relacionadas presentes	Lactato aumentado con pH < 7.3 con consecuencias que ponen en peligro la vida (ej. hechos neurológicos, coma) o condición relacionada presente
Náuseas	Transitorias (< 24 hrs) o intermitente	Náuseas persistentes → disminución ingesta oral por 24-48 hrs	Náuseas persistentes → ingesta oral mínima por > 48 hrs o necesidad de rehidratación agresiva (ej. iv)	Náuseas persistentes → no o mínima ingesta oral resultando en deshidratación con necesidad rehidratación agresiva iv.
Vómitos	1 en 24 hr o aislados, transitorios o intermitentes, sin o con mínima interferencia con ingestión oral	2 a 5 en 24 hr o frecuentes; puede haber deshidratación leve	6 a 10 en 24 hr o persistentes o hipotensión o requiere de hidratación iv	> 10 en 24 hr o hipotensión severa (shock) o requiere de hospitalización
Diarrea	Transitoria o intermitente, 2 -3 x día o de menor consistencia	Deposiciones de menor consistencia y/o de mayor frecuencia 4-6 y/o nocturna En < 1 año puede haber leve deshidratación	Deposiciones sanguinolentas o de menor consistencia, líquidas, y/o de mayor frecuencia 7-9 x día, con deshidratación moderada, y/o hipotensión, requiere de	Muy frecuentes, > 10 x día, con consecuencias que ponen en peligro la vida (deshidratación severa, hipotensión severa, shock) requiriendo de hospitalización

			hidratación iv	
Litiasis renal	Grado 4: Hematuria severa y/o insuficiencia renal obstructiva			
Polineuropatía	Leve	Requiere manejo del dolor	Interfiere con el sueño	Limita la marcha
Neuropatía y Miopatía (debilidad neuromuscular)	Asintomático con fuerzas disminuidas al ex. o debilidad muscular mínima no causando o causando mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Debilidad muscular causando más que mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Debilidad muscular causando inhabilidad para lograr actividades sociales y de funcionamiento usuales	Debilidad muscular causando inhabilidad para lograr funciones de auto-cuidado básico O debilidad de músculos respiratorios causando daño de ventilación
Neuropatías dolorosas (alteración neurosensorial)	Asintomático con alteración sensorial al exámen O mínimas parestesias no causando o causando mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Alteración sensorial o parestesias causando mayor que mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Alteración sensorial o parestesias causando inhabilidad para lograr actividades sociales y de funcionamiento usuales	Alteraciones sensoriales discapacitantes o parestesias causando inhabilidad para lograr funciones de auto-cuidado básico.
Alteraciones psíquicas (humor, conducta, personalidad)	Sin o con mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Mayor interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Causan inhabilidad para logro de actividades sociales y de funcionamiento usuales	Conducta potencialmente dañina para si mismo o para otros o que ponen en peligro la vida
Alteraciones del estado mental	Cambios causando mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Leve letargia o somnolencia causando mayor que mínima interferencia con actividades sociales y de funcionamiento usuales	Inicio de confusión, daño de la memoria, letargia, o somnolencia causando inhabilidad para lograr actividades usuales sociales y de funcionamiento usuales	Inicio de delirio, obtundación o coma
Alteración del SNC	Ansiedad o depresión leve	Moderada	Severa, requiere asistencia	Psicosis aguda y/o hospitalización

Rash / Alergia	Rash macular leve localizado y/o prurito	Máculas o máculo-pápulas difusas, o rash morbiliforme o lesiones target	Generalizadas: macular, máculo papular o morbiliforme con vesículas o un número limitado de bulas o ulceraciones superficiales de mucosas limitadas a un sitio	- Lesiones bulosas extensas o generalizadas o S. Stevens Johnson o ulceraciones de mucosas en 2 ó mas sitios distintos o exfoliación (necrolisis epidérmica tóxica) - Cualquier tipo de rash con fiebre alta y síntomas constitucionales
	Urticaria localizada de pocas horas	Urticaria localizada que requiere de medicación o angioedema suave	Urticaria generalizada o angioedema que requiere de medicación o broncoespasmo suave sintomático	Anafilaxia aguda, o broncoespasmo o edema laríngeo que ponen en riesgo la vida
Hipersensibilidad a Abacavir:				Rash con fiebre y/o síntomas digestivos o respiratorios

Se debe estar seguros que estas alteraciones son debidas a la terapia ARV, descartando otras causas de ellas.

ANEXO 23. Combinaciones de ARV recomendadas para cambio de esquemas

RÉGIMEN INICIAL	CAMBIO RECOMENDADO
2 ITRNs + ITRNN	2 ITRNs (según test de resistencia) + IP
2 ITRNs + IP	2 ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN
	2 ITRNs (según test de resistencia) + IP alternativo (según test de resistencia) / rtv
	ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN + IP alternativo (según test de resistencia) / rtv
3 ITRNs (sólo en circunstancias especiales)	2 ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN o IP
	ITRNs (según test de resistencia) + ITRNN + IP
	IP
Regímenes fallando que incluyen ITRN, ITRNN, IP (sólo en circunstancias especiales)	> 1 ITRN (según test de resistencia) + Un IP más nuevo (según test de resistencia) / rtv
*rtv: Ritonavir en bajas dosis como refuerzo de IP	

ANEXO 24. Estrategias a considerar para tratamiento de niños experimentados en TAR con pocas opciones de tratamiento activos disponibles

<ul style="list-style-type: none"> Usar Enfuvirtida (T-20) como parte de un régimen multi-drogas. El enfuvirtida está aprobado en niños de > 6 años y ha demostrado ser más efectivo cuando se usa con al menos otra droga nueva como parte del régimen.
<ul style="list-style-type: none"> Exhaltamiento farmacológico con RTV puede aumentar las concentraciones de la mayoría de los inhibidores de proteasas (excepto nelfinavir) y puede sobrepasar algún grado de resistencia a drogas; existen pocos datos de dosificación apropiada en niños de algunos de los inhibidores de proteasas antiguos (ej. SQV) reforzados con RTV, pero es posible considerarlos para niños mayores para quienes puede estar disponible información de droga.
<ul style="list-style-type: none"> Monitoreo terapéutico de droga, se puede considerar en algunos casos.
<ul style="list-style-type: none"> Retratamiento con drogas previas puede ser útil, particularmente si ellas fueron discontinuadas por toxicidades que ahora pueden ser controladas. El re-usar drogas previas (aún con test de resistencia documentados) puede proveer algún grado de actividad ARV parcial. La terapia continuada de la droga y la mantención del virus resistente a drogas puede comprometer la afinidad por las drogas, pero no se sabe si esto tiene aplicabilidad clínica.
<ul style="list-style-type: none"> Uso de regímenes multi-drogas empíricos (incluyendo hasta 3 IPs y/o 2 INNTR) ha sido invocado por algunos, pero puede ser limitado por su complejidad, pobre tolerabilidad, e interacciones desfavorables entre drogas.
<ul style="list-style-type: none"> Nuevas drogas ARVs: drogas de clases de ARVs que ya existen y con actividad contra virus resistentes, tal como los nuevos IPs Darunavir o Tipranavir (deber ser dados con refuerzo de bajas dosis de RTV), o el nuevo ITRNN etravirina, o drogas de una nueva clase de ARVS, con mecanismos nuevos de acción, tal como los antagonistas de CCR5, como Maraviroc, o los Inhibidores de Integrasa, como Raltegravir, incluyendo aquellos disponibles en ensayos clínicos o en acceso expandido. Optimamente, un agente activo nuevo debiera ser usado en el régimen con uno o más de otros agentes activos.

BIBLIOGRAFÍA

1. UNAIDS World AIDS Day Report. 2012. Disponible en http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2012/gr2012/JC2434_WorldAIDSday_results_en.pdf. Acceso Mayo 2013
2. Ministerio De Salud Chile. Departamento de Epidemiología. Informe Nacional. "Evolución VIH SIDA, Chile 1984-2011". Disponible en: http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/VIH-SIDA/InformePais_1984-2011_vih_sida.pdf. Acceso Mayo 2013.
3. Moore R, Keruly J, Gebo K, Lucas G. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005; 39: 195-8
4. Gras L, Kesselring A, Griffin J, van Sighem A, Fraser C, Ghani A, et al. ATHENA Cohort Study. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45:183-92.
5. Palella F, Deloria-Knoll M, Chmiel J, Moorman A, Wood K, Greenberg A, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*. 2003; 138: 620-6.
6. WHO. Consolidated Guidelines on The use of Antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. June 2013. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>. Acceso Julio 2013
7. Gupta A, Nadkarni G, Yang WT, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP, Hosseinipour et al Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis *PLoS One*. 2011;6(12):e28691. doi: 10.1371/journal.pone.0028691. Epub 2011 Dec 29
8. Wolff M, Cortes C, Shepherd B, Beltrán C for the Chilean AIDS Cohort Study Group. Long-term outcomes of a national expanded access program to antiretroviral therapy: the Chilean AIDS Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 Nov 1; 55(3): 368 - 374
9. Ministerio de Salud. Departamento Programa Nacional de Prevención y Control del VIH/SIDA/ITS. Corporación Grupo Sida Chile: Beltrán C, Carrasco A, Zitko P, Gomez G, Jimenez E, Canales V . Estudio para evaluar impacto del tratamiento antirretroviral en personas que viven con VIH/SIDA beneficiarias del sistema público de salud. Julio 2013. Informe no publicado
10. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8(5):506-10.
11. Adjorlolo-Johnson G, de Cock K, Ekpini E, Vetter K, Sibailly T, Brattegaard K, et al: Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. *JAMA* 1994; 272:462-473.

12. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health *and* Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/PerinatalGL.pdf>. Acceso el 23 de mayo de 2009
13. Dunn D, Newell M, Ades A, Peckham C. Risk of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission through Breastfeeding. *Lancet* 1992; 340:585-8..
14. Ministerio de Salud Chile. Departamento Programa Nacional de Prevención y Control del VIH SIDA e ITS. Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y la Sífilis. 2012
15. Mellors J, Muñoz A, Giorgi J, Margolick J, Tassoni C, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 983 - 5.
16. Estrategia Nacional de Salud para el Cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020. Disponible en <http://www.minsal.cl/portal/url/item/c4034eddbc96ca6de0400101640159b8.pdf>. Acceso Junio 2013
17. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Circular Nº 41 Instruye sobre la detección precoz del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), en Establecimientos de la Red. Octubre 2011
18. ONUSIDA Estimaciones y Proyecciones de la Epidemia del VIH SIDA, según Programa Spectrum de ONUSIDA. Abril 2012
19. Acción Gay, MUMS, RED OSS, Ministerio de Salud, OPS, ONUSIDA, Estudio de Prevalencia del VIH asociado a factores comportamentales en hombres que tienen sexo con hombres de la Región Metropolitana. 2010 Informe Final no publicado
20. Manual de Procedimientos para la Detección y Diagnóstico de la Infección por VIH. 2010 Disponible en <http://www.minsal.cl/portal/url/item/96d9b6e8bc661b9ae04001011e010150.pdf>. Acceso Mayo 2013
21. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Acceso el 28/07/2013
22. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 6.0 Assessment of HIV-infected patients at initial and subsequent visits. 2011 October; Disponible en www.europeanaidscinicalsociety.org.
23. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, Minsal 2005. Herramientas diagnósticas. Página 59. Disponible en <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/TUBERCULOSIS.pdf> Acceso Diciembre 2012

24. Bassett I, Wang B, Chetty S, Giddy J, Losina E, Mazibuko M, et al. Intensive tuberculosis screening for HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in Durban, South Africa. *Clin Infect Dis* 2010 Oct 1; 51(7): 823 - 9
25. CDC, NIH and IDSA. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. *MMWR* 2009 Apr 10; 58: 1 - 206
26. Ramana K, Mohanty S. Opportunistic intestinal parasites and TCD4+ cell counts in human immunodeficiency virus seropositive patients. *J Med Microbiol* 2009; 58: 1664 - 1666
27. Ross L, Lim M, Liao Q, Wine B, Rodriguez A, Weinberg W, et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance-associated mutations in antiretroviral therapy-naïve HIV-infected individuals from 40 United States cities. *HIV Clin Trials* 2007; 8: 1-8
28. Afani A, Ayala M, Meyer A, Acevedo W, Cabrera R. Resistencia primaria a terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH/SIDA en Chile. *Rev Med Chil* 2005; 133: 295-301
29. Acevedo W, Gallardo A, Galaz J, Afani A, Cortés E. Detección de resistencia primaria en chilenos infectados por VIH. *Rev Med Chil* 2007; 135: 1406-1413
30. Afani A, Beltrán C, Gallardo AM, Roessler P, Acevedo W, Vásquez P. Prevalence of primary antiretroviral resistance among HIV infected patients in Chile. *Rev Med Chil* 2010; 138(6): 669 - 676
31. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J, Workman C, Tomazic J, et al for the PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568 - 79
32. Marks G, Burris S, Peterman T. Reducing sexual transmission of HIV from those who know they are infected: the need for personal and collective responsibility. *AIDS* 1999; 13: 297 - 306
33. Crepaz N, Marks G. Towards an understanding of sexual risk behavior in people living with HIV: a review of social, psychological, and medical findings. *AIDS* 2002; 16: 135 - 49.
34. Epstein R, Levenkron J, Fraey L, Thompson J, Anderson K, Franks P. Improving physicians' HIV risk-assessment skills using announced and unannounced standardized patients. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 176 - 80
35. Gray R, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F, et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet*. 2007; 369: 657 - 666
36. Fisher J, Fisher W, Cornman D, Amico K, Bryan A, Friedland G. Clinician-delivered intervention during routine clinical care reduces unprotected sexual behavior among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 44 - 52
37. Gilbert P, Ciccarone D, Gansky S, Bangsberg D, Clanon K, McPhee S, et al. Interactive "Video Doctor" counseling reduces drug and sexual risk behaviors among HIV-positive patients in diverse outpatient settings. *PLoS ONE* 2008; 3 (4): 1 - 10
38. Partnership for Health: A Brief Safer-Sex Intervention in HIV Clinics Centers for Disease Control and Prevention. Partnership for Health: A Brief Safer-Sex Intervention in HIV Clinics. Disponible en:

- http://www.cdc.gov/hiv/topics/prev_prog/rep/packages/partnershipforhealth.htm#Intervention
39. Centers for Disease Control and Prevention. 2009 Compendium of evidence-based HIV prevention interventions. Disponible en: [www.cdc.gov/hiv/ topics/research/prs/evidence-based-interventions.htm](http://www.cdc.gov/hiv/topics/research/prs/evidence-based-interventions.htm)
 40. Bahamondes L, Gonzalez A, Muñoz V. Frecuencia de pesquisa de infección por VIH en contactos sexuales en un centro de atención integral de PVVIH . XXIII Congreso Chileno de Infectología. Abstract C047
 41. Manning S, Pfeiffer M, Nash D, Blank S, Sackoff J, Schillinger J. Incident sexually transmitted infections among persons living with diagnosed HIV/AIDS in New York City, 2001-2002: a population-based assessment. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 1008 - 1115
 42. Van der Helm J, Prins M, del Amo J, Bucher HC, Chêne G, Dorrucchi M, et al for the CASCADE Collaboration. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS* 2011; 25: 1083 - 1091
 43. Schacker T, Ryncarz A, Goddard J, Diem K, Shaughnessy M, Corey L. Frequent recovery of HIV-1 from genital herpes simplex virus lesions in HIV-1-infected men. *JAMA* 1998; 280: 61 - 66
 44. Grosskurth H, Mosha F, Todd J, Mwijarubi E, Klokke A, Senkoro K, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet* 1995; 346: 530 - 6
 45. Mlisana K, Naicker N, Werner L, Roberts L, van Loggerenberg F, Baxter C, et al. Symptomatic vaginal discharge is a poor predictor of sexually transmitted infections and genital tract inflammation in high-risk women in South Africa. *J Infect Dis* 2012; 206: 6 - 14
 46. Davis K, Weller S. The effectiveness of condoms in reducing heterosexual transmission of HIV. *Fam Plann Perspect* 1999; 31: 272 - 279
 47. Wald A, Langenberg A, Link K, Izu A, Ashley R, Warren T, et al. Effect of condoms on reducing the transmission of herpes simplex virus type 2 from men to women. *JAMA* 2001; 285: 3100 - 3106
 48. Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* 2011; 365 (6): 493 -505
 49. Anglemeyer A, Rutherford G, Baggaley R, Egger M, Siegfried N. Antiretroviral therapy for prevention of HIV transmission in HIV-discordant couples. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2011; (8): Art No: CD009153. DOI: 10.1002/14651858. CD009153.pub2
 50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 Feb 1; 62 (Suppl): 1 - 19
 51. Klugman K, Madhi S, Feldman C. HIV and pneumococcal disease. *Curr Opin Infect Dis* 2007 Feb; 20:11 - 15
 52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children

- aged 6–18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013 Jun 28; 62 (25): 521 – 524
53. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012 Oct 12; 61 (40): 816 – 819
 54. Kojic E, Cespedes M, Umbleja T, Kang M, Aberg J, Allen R, et al for the ACTG 5240 Study Group. Safety and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-positive women. XIX International AIDS Conference. Washington DC, USA 22–27 July 2012. Abstract WEAB0203
 55. Levin M, Moscicki A, Song L, Fenton T, Meyer W, Read J, et al for the IMPAACT P1047 Protocol Team. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010 ; 55 (2): 197 – 204
 56. Organización Mundial de la Salud. Vacuna contra la Fiebre Amarilla .Documento posición de la OMS. Disponible en http://www.who.int/immunization/PP_yellow_fever_SP.pdf. Acceso diciembre 2013
 57. Beltrán C, Gallardo D, Wolff M, Arancibia J, Gallo C, Ayala M, et al for the ChiAC Study Group. Learning Curve: Increasing Benefit of HAART According to Year of Initiation in a Middle-Income Country. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Boston, USA. Abstract 818
 58. Bartlett J, Fath M, De Masi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral – naive HIV – infected adults. *AIDS* 2006, 20: 2051 – 2064
 59. The HIV-CAUSAL Collaboration. When to Initiate Combined Antiretroviral Therapy to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in HIV-Infected Persons in Developed Countries. *Ann Intern Med* 2011; 154: 509 – 515
 60. Thompson M, Aberg J, Hoy J, Telenti A, Benson C, Cahn P, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2012; 308 (4): 387 – 402
 61. Palella F, Deloria-Knoll M, Chmiel J, Moorman A, Wood K, Greenberg A, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003; 138: 620 – 6
 62. Hogg R, Yip B, Chan K, Wood E, Craib K, O'Shaughnessy M, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001; 286: 2568 – 77
 63. Mocroft A, Vella S, Benfield T, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1725 – 30

64. Wolff M, Beltrán C, Vásquez P, Ayala M, Valenzuela M, Berrios G, et al. The Chilean AIDS Cohort: A model for evaluating the impact of an expanded access program to antiretroviral therapy in a middle income country—Organization and preliminary results. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40: 551 - 7
65. Vásquez P, Beltrán C, Gallardo D, Bustos M, Chilean AIDS Study Group. Conasida. Efficacy of HAART in patients with extremely advanced HIV disease in a middle income country "Chilean AIDS Cohort", 9th European AIDS Conference Polonia 2003, LB
66. Moore R, Keruly J, Bartlett J. Person-years lost by late presentation for HIV care in Maryland. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Boston, USA. Abstract 805
67. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, Sanchez A, Sanne I, Suckow C, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS ONE*. 2009; 4:e5575
68. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Drugs during Tuberculosis Therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 697 - 706
69. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Integration of Antiretroviral Therapy with Tuberculosis Treatment. *N Engl J Med* 2011; 365: 1492 - 501
70. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1471 -81
71. Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S, et al for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1482 - 91
72. Severe P, Juste MA, Ambroise A, Eliacin L, Marchand C, Apollon S, et al. Early versus Standard Antiretroviral Therapy for HIV-Infected Adults in Haiti. *N Engl J Med* 2010; 363: 257 - 65
73. Baker J, Peng G, Rapkin J, Abrams D, Silverberg M, Cavert W, et al. HIV-related Immune Suppression after ART Predicts Risk of Non-opportunistic Diseases: Results from the FIRST Study. Program and abstracts of the 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007; Los Angeles, USA. Abstract 37
74. Zoufaly A, Stellbrink H, an der Heiden M, Kollan C, van Lunzen J, Hamouda O, and CLINSURV Study group. Insufficient virus suppression during HAART is a strong predictor for the development of AIDS-related lymphoma. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008; Boston, USA. Abstract 16
75. Emery S for the SMART Study Group and INSIGHT. Major clinical outcomes in patients not treated with antiretroviral therapy (ART) at baseline in SMART: A rationale for a trial to examine early treatment of HIV disease. 4th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WePeB018
76. Silverberg M, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007; 21 (14): 1957 - 63

77. Sabin C, Worm S, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al for the D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008; 371: 1417 - 1426
78. Phillips A, Carr A, Neuhaus J, Visnegarwala F, Prineas R, Burman W, et al. Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008; 13: 177 - 87
79. Gras L, Kesselring A, Griffin J, van Sighem A, Fraser C, Ghani A, et al. ATHENA Cohort Study. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 183 - 92
80. Mocroft A, Phillips A, Gatell J, Ledergerber B, Fisher M, Clumeck N, EuroSIDA study group. et al. Normalisation of CD4 counts in patients with HIV-1 infection and maximum virological suppression who are taking combination antiretroviral therapy: an observational cohort study. *Lancet* 2007. 370 (9585): 407 - 13
81. Moore R, Keruly J. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 441 - 446
82. Cortés C, Beltrán C, Muñoz R, Daube E, Wolff M por el grupo SIDA Chile: Impacto de la inmunodepresión basal y su grado de recuperación al año de terapia antirretroviral en sobrevivida, complicaciones oportunistas y reacción de recuperación inmune. *Rev Med Chile* 2008; 136: 1503 - 1510
83. When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373: 1352 - 63
84. The HIV-CAUSAL Collaboration. When to Initiate Combined Antiretroviral Therapy to Reduce Mortality and AIDS-Defining Illness in HIV-Infected Persons in Developed Countries. *Ann Intern Med* 2011; 154: 509 - 515
85. Lodi S, Phillips A, Touloumi G, Geskus R, Meyer L, Thiébaud R, et al for the CASCADE Collaboration in EuroCoord. Time From Human Immunodeficiency Virus Seroconversion to Reaching CD4 Cell Count Thresholds, <200, <350 and <500 Cells/mm³: Assessment of Need Following Changes in Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (8): 817 - 825
86. The Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE) in EuroCoord. CD4 Cell Count and the Risk of AIDS or Death in HIV Infected Adults on Combination Antiretroviral Therapy with a Suppressed Viral Load: A Longitudinal Cohort Study from COHERE. *PLoS Medicine* 2012 Mar; 9 (3): e1001194
87. Kitahata M, Gange S, Abraham A, Merriman B, Saag M, Justice A, et al for the NA-ACCORD Investigators. Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. *N Engl J Med* 2009; 360: 1815 - 26

88. Williams I, Churchill D, Anderson J, Boffito M, Bower M, Cairns G, et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2012. Disponible en <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2012/120430TreatmentGuidelines.pdf>. Acceso Diciembre 2012
89. Mussini C, Cossarizza A, Sabin C, Babiker A, De Luca A, Bucher H, et al, for the CASCADE Collaboration. Decline of CD4 T-cell count before start of therapy and immunological response to treatment in antiretroviral-naive individuals. *AIDS* 2011 May 15; 25 (8): 1041 - 9
90. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr W, Lundgren J, Neaton J, Gordin F, Abrams D, Arduino R, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006; 355: 2283 - 96
91. WHO. Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendations for a public health approach. April 2012. Disponible en http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44646/1/9789241501972_eng.pdf
92. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infected adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-73
93. Campbell T, Smeaton L, Kumarasamy N, Flanigan T, Klingman K, Firnhaber C, et al, for the PEARLS study team of the ACTG. Efficacy and Safety of Three Antiretroviral Regimens for Initial Treatment of HIV-1: A Randomized Clinical Trial in Diverse Multinational Settings. *PLOS Medicine* 2012 Aug; 9 (8): e1001290
94. Pérez C, Fuentes G, Zañartu C, Rabagliati R, Labarca J, Acuña G, et al. ¿Es la anemia una contraindicación para iniciar Zidovudina en pacientes que inician terapia antiretroviral? Libro de resúmenes XXIII Congreso Chileno de Infectología 2006; Viña del Mar, Chile
95. DeJesus E, Herrera G, Teófilo E, Gerstoft J, Beltrán C, David J, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral - naive HIV - infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1038 - 4
96. Brothers C, Hernandez J, Cutrell A, Curtis L, Ait-Khaled M, Bowlin S, et al. Risk of Myocardial Infarction and Abacavir Therapy: No Increased Risk Across 52 GlaxoSmithKline-Sponsored Clinical Trials in Adult Subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 20 - 28
97. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011; 25: 1993 - 2004
98. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61 (4): 441 - 7
99. Pozniak A, Gallant J, DeJesus E, Arribas J, Gazzard B, Campo R, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/ lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 535 - 40

100. Sax P, Tierney C, Collier A, Fischl M, Mollan K, Peeples L, et al, for the Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361: 2230 - 40
101. Eron J, Yeni P, Gathe J, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, et al for the KLEAN study team. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368: 476 - 82
102. Smith K, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al for the HEAT Study Team. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/ lamivudine or tenofovir/ emtricitabine with lopinavir/ ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23: 1547 - 56
103. Tan D, Chan K, Raboud J, Cooper C, Montaner J, Walmsley S, et al for the CANOC Collaboration. Comparison of abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine among treatment-naïve HIV-infected patients initiating therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58 (1): 38 - 46
104. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al for the 2NN Study team Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363: 1253 - 63
105. Cohen C, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B et al for the ECHO and THRIVE Study Groups. Efficacy and Safety of Rilpivirine (TMC278) Versus Efavirenz at 48 Weeks in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients: Pooled Results From the Phase 3 Double-Blind Randomized ECHO and THRIVE Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60 (1): 33 - 42
106. Gazzard B, Duvivier C, Zagler C, Castagna A, Hill A, van Delft Y, et al. Phase 2 double-blind, randomized trial of etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients: 48-week results. *AIDS* 2011; 25 (18): 2249 - 58
107. Fätkenheuer G, Duvivier C, Rieger A, Durant J, Rey D, Schmidt W, Hill A, van Delft Y, Marks S; SENSE Study Team. Lipid profiles for etravirine versus efavirenz in treatment-naïve patients in the randomized, double-blind SENSE trial. *J Antimicrob Chemother* 2012 Mar; 67 (3):685-90.
108. The HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of efavirenz versus nevirapine-containing regimens on immunologic, virologic and clinical outcomes in a prospective observational study. *AIDS* 2012; 26 (16): 2117 - 2118
109. Riddler S, Haubrich R, DiRienzo A, Peeples L, Powderly W, Klingman K, et al for the AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 358: 2095 - 106
110. Molina J., Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al, for the CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 323 - 32

111. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2012; Feb 12. Disponible en <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
112. Malan N, Krantz E, David N, Wirtz V, Hammond J, McGrath D for the 089 Study Group. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47 (2): 161 - 7
113. Zhu L, Persson A, Mahnke L, Eley T, Li T, Xu X, Agarwala S, Dragone J, Bertz R Effect of low-dose omeprazole (20 mg daily) on the pharmacokinetics of multiple-dose atazanavir with ritonavir in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2011 Mar;51(3):368-77. doi: 10.1177/0091270010367651. Epub 2010 May 10
114. Smith K, Weinberg W, DeJesus E, Fischl M, Liao Q, Ross L, et al. Fosamprenavir or atazanavir once daily boosted with ritonavir 100 mg, plus tenofovir/emtricitabine, for the initial treatment of HIV infection: 48-week results of ALERT. *AIDS Research and Therapy* 2008; 5: 5-9
115. Walmsley S, Aghvinsanon A, Slim J, Ward D, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: a noninferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50 (4): 367 - 74
116. Orkin C, De Jesus E, Khanlou H, Stoehr A, Supparatpinyo K, Lathouwers E, et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013;14 (1): 49 - 59
117. Nelson M, Girard P, DeMasi R, Chen L, Smets E, Sekar V, et al. Suboptimal adherence to darunavir/ ritonavir has minimal effect on efficacy compared with lopinavir/ ritonavir in treatment - naïve HIV patients: 96 week ARTEMIS data. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1505 -09
118. Squires K, Young B, De Jesus E, Bellos N, Murphy D, Ward D, et al. ARIES 144 Week Results: Durable Virologic Suppression in HIV-Infected Patients Simplified to Unboosted Atazanavir/Abacavir/Lamivudine. *HIV Clin Trials* 2012; 13 (5): 233 - 44
119. Murray J, Emery S, Kelleher A, Law M, Chen J, Hazuda DJ, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007; 21 (17): 2315 - 21
120. Gotuzzo E, Nguyen B, Markowitz M, Mendo F, Ratanasuwan W, Lu C, et al for the Protocol 004 Part II Study Team. Sustained Efficacy and Tolerability of Raltegravir after 240 Weeks of Combination ART in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients: Final Analysis of Protocol 004. 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 17-20, 2011; Rome, Italy. Abstract WePdB0102
121. Lennox J, DeJesus E, Berger D, Lazzarin A, Pollard R, Valdez Ramalho Madruga J, et al for the STARTMRK investigators. Raltegravir versus Efavirenz in treatment - naïve HIV-1 infected patients: 96 week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010; 55: 39-48

122. De Jesus E, Rockstroh J, Lennox J, Saag M, Lazzarin A, Zhao J, et al for the STARTMRK Investigators. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials* 2012; 13 :228 - 32
123. De Jesus E, Rockstroh J, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, et al for the GS-236-0103 Study Team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus ritonavir-boosted atazanavir plus co-formulated emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 2429 - 38
124. Sax P, De Jesus E, Mills A, Zolopa A, Cohen C, Wohl D, et al for the GS-US-236-0102 study team. Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. *Lancet* 2012; 379: 2439-48
125. Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas J, Rakhmanova A, Yeni P, Young B, et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naive adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 111 - 18
126. Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013; 29 (2): 256 - 65
127. Ghosn J, Slama L, Chermak A, Houssaini A, Lambert-Niclot S, Schneider L, et al for the RADAR Study Group. Switching to darunavir/ritonavir 800/100 mg once-daily containing regimen maintains virological control in fully suppressed pre-treated patients infected with HIV-1. *J Med Virol* 2013; 85 (1): 8 - 15
128. Sierra-Madero J, Di Perri G, Wood R, Saag M, Frank I, Craig C, et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. *HIV Clin Trials* 2010; 11 (3): 125 - 32
129. Bedimo R, Maalouf N, Zhang S, Drechslera H, Tebas P. Osteoporotic fracture risk associated with cumulative exposure to tenofovir and other antiretroviral agents. *AIDS* 2012; 26: 825 - 831
130. Cooper R, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (5): 496 - 505
131. World Health Organization. Technical update on treatment optimization. Pharmacological equivalence and clinical interchangeability of lamivudine and emtricitabine: a review of current literatura. June 2012
132. Marcelin A, Charpentier C, Wirlden M, Landman R, Valantin M, Simon A, et al. Resistance profiles of emtricitabine and lamivudine in tenofovir-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1475 - 1478

133. McColl D, Margot N, Chen SS, Harris J, Borroto-Esoda K, Miller M. Reduced Emergence of the M184V/I Resistance Mutation When Antiretroviral-Naïve Subjects Use Emtricitabine Versus Lamivudine in Regimens Composed of Two NRTIs Plus the NNRTI Efavirenz. *HIV Clin Trials* 2011; 12 (2): 61 - 70
134. Sax P, Meyers J, Mugavero M, Davis K. Adherence to Antiretroviral Treatment and Correlation with Risk of Hospitalization among Commercially Insured HIV Patients in the United States. *PLoS One* 2012 Feb; 7 (2): e31591
135. De Jesus E, Young B, Morales-Ramirez J, Sloan L, Ward D, Flaherty J, et al for the AI266073 Study Group. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of Efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51 (2): 163 - 74
136. Bartlett J, Fath M, De Masi R, Hermes A, Quinn J, Mondou E, et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral - naïve HIV - infected adults. *AIDS* 2006; 20: 2051 - 2064.
137. Wolff M, Diomedi A, Morales O, Bidart T, Dabanch J, Bustamante C, et al. Seguimiento prospectivo de una población infectada por VIH con y sin posibilidades de terapia antiretroviral: impacto en sobrevida y complicaciones *Rev Med Chil* 2001; 129 (8): 886 - 894
138. Delfraissy J, Flandre P, Delaugerre C, Ghosn J, Horban A, Girard P, et al. Lopinavir/ ritonavir monotherapy or plus zidovudine and lamivudine in antiretroviral-naïve HIV-infected patients. *AIDS* 2008; 22: 385 - 93
139. Arribas J, Delgado R, Arranz A, Muñoz R, Portilla J, Pasquau J, et al. Lopinavir-Ritonavir Monotherapy Versus Lopinavir-Ritonavir and 2 Nucleosides for Maintenance Therapy of HIV: 96-Week Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 147 - 152
140. Biermana W, van Aagtmaela M, Nijhuisb M, Dannera S, Boucher C. HIV monotherapy with ritonavir-boosted protease inhibitors: a systematic review. *AIDS* 2009; 23: 279 - 291
141. Vibhagool A, Cahn P, Schechter M, Smaill F, Soto-Ramirez L, Carosi G, et al. Triple nucleoside treatment with abacavir plus the lamivudine/ zidovudine combination tablet (COM) compared to indinavir/ (COM) in antiretroviral therapy - naïve adults: results of a 48 - week open - label, equivalence trial (CNA 3014). *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1103 - 14
142. Havlir D, Tierney C, Friedland G, Pollard R, Smeaton L, Sommadossi J, et al. In vivo antagonism with zidovudine plus stavudine combination therapy. *J Infect Dis.* 2000; 182: 321 - 5
143. León A, Martínez 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 - 215
144. Maitland D, Moyle G, Hand J, Mandalia S, Boffito M, Nelson M, et al. Early virologic failure in HIV-1 infected subjects on didanosine/tenofovir/efavirenz: 12-week results from a randomized trial. *AIDS* 2005; 19 (11): 1183 - 1188

145. Murphy M, O'Hearn M, Chou S. Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (8): 1082 - 1085
146. Martínez 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: 65 - 67
147. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1931 - 7
148. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Viramune Prescribing Information. 2012 <http://bidocs.boehringer-ingelheim.com/BIWebAccess/ViewServlet.ser?docBase=renetnt&folderPath=/Prescribing+Information/PIs/Viramune/Viramune.pdf>
149. Kesselring A, Wit F, Sabin C, Lundgren J, Gill M, Gatell J, et al for the Nevirapine Toxicity Multicohort Collaboration. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2009; 23 (13): 1689 - 99
150. Peters P, Stringer J, McConnell M, Kiarie J, Ratanasuwan W, Intalapaporn P, Potter D, et al. Nevirapine-associated hepatotoxicity was not predicted by CD4 count ≥ 250 cells/ μ L among women in Zambia, Thailand and Kenya. *HIV Med* 2010; 11 (10): 650 - 60
151. De Lazzari E, León A, Arnaiz J, Martinez E, Knobel H, Negro E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008; 9 (4): 221 - 6
152. Kotler D. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients, *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49 (Suppl 2): S79 - S85
153. Lennox J, Dejesus E, Berger D, Lazzarin A, Pollard R, Ramalho Madruga J, et al for the STARTMRK Investigators. Raltegravir versus Efavirenz regimens in treatment-naive HIV-1-infected patients: 96-week efficacy, durability, subgroup, safety, and metabolic analyses. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 (1): 39 - 48
154. MacInnes A, Lazzarin A, Di Perri G, Sierra-Madero J, Aberg J, Heera J, et al. Maraviroc can improve lipid profiles in dyslipidemic patients with HIV: results from the MERIT trial. *HIV Clin Trials* 2011; 12 (1): 24 - 36
155. Yan Q, Hruz P. Direct comparison of the acute in vivo effects of HIV protease inhibitors on peripheral glucose disposal. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40 (4): 398 - 403
156. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352 (1): 48 - 62
157. Maggiolo F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64 (5): 910 - 928
158. Haubrich R, Riddler S, DiRienzo A, Komarow L, Powderly W, Klingman K, Garren K, et al for the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) A5142 Study Team. Metabolic outcomes in a randomized trial of nucleoside, nonnucleoside and protease inhibitor-sparing regimens for initial HIV treatment. *AIDS* 2009; 23 (9): 1109 -1118

159. Lactic Acidosis International Study Group. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21 (18): 2455 - 2464
160. Worm S, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010; 201 (3): 318 - 30
161. Monforte A, Reiss P, Ryom L, El-Sadr W, Dabis F, De Wit S, et al. Atazanavir is not associated with an increased risk of cardio- or cerebrovascular disease events. *AIDS* 2013; 27 (3): 407 - 415
162. Soliman, E, Lundgren J, Roediger M, Duprez D, Temesgen Z, Bickel M, et al for the INSIGHT SMART Study Group. Boosted protease inhibitors and the electrocardiographic measures of QT and PR durations. *AIDS* 2011; 25 (3): 367 - 377
163. Hamada Y, Nishijima T, Watanabe K, Komatsu H, Tsukada K, Teruya K, et al. High incidence of renal stones among HIV-infected patients on ritonavir-boosted atazanavir than in those receiving other protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (9): 1262 - 1269
164. German P, Liu H, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney B, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 61 (1): 32 - 40
165. Lee F, Carr A. Tolerability of HIV integrase inhibitors. *Curr Opin HIV AIDS* 2012; 7 (5): 422 - 428
166. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V, Barthe N, Lawson-Ayayi S, Mehse N, et al for the Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *AIDS* 2008; 22: 395 - 402
167. Young B, Dao C, Buchacz K, Baker R, Brooks J for the HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000-2006. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (8): 1061 - 1068
168. Triant V, Brown T, Lee H, Grinspoon S. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (9): 3499 - 3504
169. Rachlis A, Fanning M. Zidovudine toxicity. Clinical features and management. *Drug Saf* 1993; 8 (4): 312 - 320
170. Lee F, Amin J, Bloch M, Pett S, Marriott D, Carr A. Skeletal muscle toxicity associated with raltegravir-based combination antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 62 (5): 525 - 533
171. Poggi H, Vera A, Lagos M, Solari S, Rodríguez P, Pérez C. HLA-B*5701 frequency in Chilean HIV-infected patients and in general population. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 510 - 2
172. Moyle G, Sadler M. Peripheral neuropathy with nucleoside antiretrovirals: risk factors, incidence and management. *Drug Saf* 1998; 19 (6): 481 - 494

173. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización enero 2012
174. Organización Panamericana de la Salud. "Experiencias Exitosas en el Manejo de la Adherencia al Tratamiento Antirretroviral en Latinoamérica" Washington, D. C.: OPS, © 2011.
175. Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000; 133 (1): 21 - 30
176. Parienti J, Ragland K, Lucht F, de la Blanchardière A, Dargère, Yazdanpanah Y, et al. Average adherence to boosted protease inhibitor therapy, rather than the pattern of missed doses as a predictor of HIV RNA replication. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (8):1192 - 1197
177. Kobin A, Sheth N. Levels of adherence required for virologic suppression among newer antiretroviral medications. *Ann Pharmacother* 2011; 45 (3): 372 - 379
178. Nieuwkerk P, Oort F. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38 (4): 445 - 448
179. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35 (3): 261 - 268
180. Lima V, Harrigan R, Bangsberg D, Hogg R, Gross R, Yip B, et al. The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50 (5): 529 - 536
181. Maher K, Klimas N, Fletcher M, Cohen V, Maggio C, Triplett J, et al. Disease progression, adherence, and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22: 358 - 363
182. Bangsberg D, Perry S, Charlebois E, Clark R, Roberston M, Zolopa A, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001;15 (9): 1181 - 1183
183. Bangsberg D, Charlebois E, Grant R, Holodniy M, Deeks S, Perry S, et al. High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS* 2003; 17 (13): 1925 - 1932
184. Gardner E, Burman W, Steiner J, Anderson P, Bangsberg D. Antiretroviral medication adherence and the development of class-specific antiretroviral resistance. *AIDS* 2009; 23 (9): 1035 - 1046
185. Little S, Holte S, Routy J, Daar E, Markowitz M, Collier A, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002; 347 (6): 385 - 394
186. ANRS. Ministerio de Salud, Comisión Nacional del SIDA. GrupoNous. Facilitar el acceso a tratamiento antiretroviral: Adherencia a TAR. Iniciativa ONUSIDA 2003. Informe no publicado

187. Centers for Disease Control and Prevention PRSP. Compendium of Evidence-Based HIV Behavioral Interventions: Medication Adherence Chapter. Retrieved from Compendium of Evidence-Based HIV Behavioral Interventions website: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/research/prs/ma-chapter.htm>. 2011.
188. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la Infección por HIV/SIDA y sus comorbilidades asociadas. Sociedad Argentina de enfermedades Infecciosas(SADI)2012
189. Vervoort S, Borleffs J, Hoepelman A, Grypdonck M. Adherence in antiretroviral therapy: a review of qualitative studies. *AIDS* 2007; 21 (3): 271 - 281
190. Liu H, Golin C, Miller L, Hays R, Beck C, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001; 134 (10): 968 - 977
191. Miller L, Hays R. Adherence to combination antiretroviral therapy: synthesis of the literature and clinical implications. *AIDS Read* 2000; 10 (3): 177 - 185
192. Murri R, Antinori A, Ammassari A, Nappa S, Orofino G, Abrescia N, et al for the AdICoNA Study Group. Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 (Suppl 3): S158 - S162
193. Williams A, Fennie K, Bova C, Burgess J, Danvers K, Dieckhaus K. Home visits to improve adherence to highly active antiretroviral therapy: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42 (3): 314 - 321
194. Knobel H, Alonso J, Casado J, Collazos J, González J, Ruiz I, et al for the GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16 (4): 605 - 613
195. Murri R, Ammassari A, Gallicano K, De Luca A, Cingolani A, Jacobson D, et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24 (2): 123 - 128
196. Gross R, Yip B, Lo Re V, Wood E, Alexander C, Harrigan P, et al. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis* 2006; 194 (8): 1108 - 1114
197. Knobel H, Carmona A, López J, Gimeno J, Saballs P, González A, et al. Adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad: impacto de una intervención de asesoramiento individualizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 78 - 81
198. Reynolds N. HIV-Optimizing Adherence to Antiretroviral Therapy. Disponible en: http://www.clinicaloptions.com/inPractice/HIV/Antiretroviral%20Therapy/ch13_pt1_Adherence. Acceso el 09/09/2011
199. Molina J, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. for the CASTLE Study Team. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008; 372 (9639): 646 - 655

200. Atkinson M, Petrozzino J. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23 (11): 903 - 914
201. Bangsberg D, Ragland K, Monk A, Deeks S. A single tablet regimen is associated with higher adherence and viral suppression than multiple tablet regimens in HIV+ homeless and marginally housed people. *AIDS* 2010; 24 (18): 2835 - 2840
202. Pence B. The impact of mental health and traumatic life experiences on antiretroviral treatment outcomes for people living with HIV/AIDS. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63 (4): 636 - 640
203. Yun L, Maravi M, Kobayashi J, Barton P, Davidson A. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38 (4): 432 - 438
204. Saha S, Jacobs E, Moore R, Beach M. Trust in physicians and racial disparities in HIV care. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24 (7): 415 - 420
205. Remien R, Stirratt M, Dolezal C, Dognin J, Wagner G, Carballo-Diequez A, et al. Couple-focused support to improve HIV medication adherence: a randomized controlled trial. *AIDS* 2005; 19 (8): 807 - 814
206. Lester R, Ritvo P, Mills E, Kariri A, Karanja S, Chung M, et al. Effects of a mobile phone short message service on antiretroviral treatment adherence in Kenya (WelTel Kenya1): a randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9755): 1838 - 1845
207. Simoni J, Huh D, Frick P, Pearson C, Andrasik M, Dunbar P, et al. Peer support and pager messaging to promote antiretroviral modifying therapy in Seattle: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52 (4): 465 - 473
208. Altice F, Maru D, Bruce R, Springer S, Friedland G. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: A prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 770 - 778
209. May M, Sterne J, Sabin C, Costagliola D, Justice A, Thiébaud R, et al for the Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognosis of HIV - 1 infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007; 21: 1185 - 97
210. Beltrán C, Pereira E, Contreras M, Gamba P, Zitko P, Afani A, y cols por el Grupo Sida Chile. Análisis de distintos criterios de fracaso virológico, baja utilización del genotipo y alta prevalencia de resistencia en seguimiento de largo plazo en la Cohorte Chilena de Sida. XV Congreso Panamericano de Infectología 2011; Punta del Este Uruguay: Resumen SO3-18
211. Ajose O, Mookerjee S, Mills E, Boulle A, Ford N. Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2012; 26: 929 - 38
212. Van Sighem A, Zhang S, Reiss P, Gras L, van der Ende M, Kroon F, et al. Immunologic, virologic, and clinical consequences of episodes of transient viremia during suppressive combination antiretroviral therapy *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48: 104 - 8

213. Paredes R, Mocroft A, Kirk O, Lazzarin A, Barton S, van Lunzen J, et al. Predictors of virological success and ensuing failure in HIV-positive patients starting highly active antiretroviral therapy in Europe: results from the EuroSIDA study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1123 - 32
214. Parienti J, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouzé B, et al. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1311 -6
215. Oette M, Kroidl A, Göbels K, Stabbert A, Menge M, Sagir A, et al. Predictors of short-term success of antiretroviral therapy in HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 147 - 53
216. Cozzi-Lepri A, Phillips A, Clotet B, Mocroft A, Ruiz L, Kirk O, et al for the EuroSIDA Study Group. Detection of HIV drug resistance during antiretroviral treatment and clinical progression in a large European cohort study. *AIDS* 2008; 22: 2187 - 98
217. Garcia-Gasco P, Maida I, Blanco F, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Vispo E, et al. Episodes of low-level viral rebound in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: frequency, predictors and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 699 - 704
218. Pozniak A, Gupta R, Pillay D, Arribas J, Hill A. Causes and Consequences of Incomplete HIV RNA Suppression in Clinical Trials. *HIV Clin Trials* 2009; 10 (5): 289 - 298
219. Taiwo B, Gallien S, Aga E, Ribaldo H, Haubrich R, Kuritzkes D, et al. Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1-Infected Patients Experiencing Persistent Low-Level Viremia During First-Line Therapy. *J Infect Dis* 2011; 204: 515 - 20
220. Eastburn A, Scherzer R, Zolopa A, Benson C, Tracy R, Do T, et al. Association of Low Level Viremia with Inflammation and Mortality in HIV-Infected Adults. *PLoS ONE* 2011; 6 (11): e26320
221. Palella Jr. F, Armon C, Buchacz K, Cole S, Chmiel J, Novak R, et al. The association of HIV susceptibility testing with survival among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009; 151: 73 -84
222. Svicher V, D'Arrigo R, Alteri C, Andreoni M, Angarano G, Antinori A, et al for the OSCAR Study Group. Performance of genotypic tropism testing in clinical practice using the enhanced sensitivity version of Trofile as reference assay: results from the OSCAR Study Group. *New Microbiol* 2010; 33 (3): 195 - 206
223. Skrabal K, Low A, Dong W, Sing T, Cheung P, Mammano F, et al. Determining human immunodeficiency virus coreceptor use in a clinical setting: degree of correlation between two phenotypic assays and a bioinformatic model. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (2): 279 - 84
224. Verhofstede C, Brudney D, Reynaerts J, Vaira D, Fransen K, De Bel A, et al. Concordance between HIV-1 genotypic coreceptor tropism predictions based on plasma RNA and proviral DNA. *HIV Med* 2011; 12 (9): 544 - 52
225. Johnson V, Brun-Vézinet F, Clotet B, Günthard H, Kuritzkes D, Pillay D, et al. Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1: Spring 2008. *Top HIV Med* 2008; 16: 62 - 68
226. Fox Z, Dragsted U, Gerstoft J, Phillips A, Kjaer J, Mathiesen L, et al for The COLATE study group. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in

- individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther* 2006; 11: 761 - 70
227. Petersen M, Wang Y, van der Laan M, Rhee S, Shafer R, Fessel W. Virologic efficacy of boosted double versus boosted single protease inhibitor therapy. *AIDS* 2007; 21: 1547 - 54
 228. Madruga J, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al for the TITAN study group. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 49 -58
 229. Clotet B, Bellos N, Molina J, Cooper D, Goffard J, Lazzarin A, et al for the POWER 1 and 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet* 2007; 369: 1169 - 78
 230. Madruga J, Cahn P, Grinsztejn B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al for the DUET-1 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 29 - 38
 231. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al for the DUET-2 study group. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 39 - 48
 232. Steigbigel R, Cooper D, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, et al for the BENCHMRK Study Teams. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 339 - 54
 233. Cooper D, Steigbigel R, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, et al for the BENCHMRK Study Teams. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 355 - 65
 234. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P, et al for the ANRS 139 TRIO Trial Group. Long-Term Efficacy and Safety of Raltegravir, Etravirine, and Darunavir/Ritonavir in Treatment-Experienced Patients: Week 96 Results From the ANRS 139 TRIO Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 489 - 493
 235. Lalezari J, Henry K, O'Hearn M, Montaner J, Piliero P, Trottier B for the TORO 1 Study Group. Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003; 348: 2175 - 85
 236. Gulick R, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al for the MOTIVATE Study Teams. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2008; 359: 1429 - 41
 237. The Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. Calendar Time Trends in the Incidence and Prevalence of Triple-Class Virologic Failure in Antiretroviral Drug-Experienced People With HIV in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 294 - 299

238. Gupta R, Hill A, Sawyer A, Pillay D. Emergence of drug resistance in HIV type 1-infected patients after receipt of first-line highly active antiretroviral therapy: a systematic review of clinical trials. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 712 - 22.
239. Marconi V, Sunpath H, Lu Z, Gordon M, Koranteng-Apeagyei K, Hampton J, et al for the South Africa Resistance Cohort Study Team. Prevalence of HIV-1 Drug Resistance after Failure of a First Highly Active Antiretroviral Therapy Regimen in KwaZulu Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1589 - 97
240. ART-LINC of IeDEA Study Group, Keiser O, Tweya H, Boulle A, Braitstein P, Schechter M, Brinkhof M, et al. Switching to second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: comparison of programmes with and without viral load monitoring. *AIDS* 2009; 23: 1867 - 74
241. d'Arminio Monforte A, González L, Haberl A, Sherr L, Ssanyu-Sseruma W, Walmsley S; Women for Positive Action. Better mind the gap: addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials. *AIDS* 2010; 24 (8): 1091 - 1094
242. Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, Quinn T, Veronese F, Greenblatt R. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis* 2002; 35 (3): 313 - 322
243. Finer L, Henshaw S. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006; 38: 90 - 96
244. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2012. Accesible en: www.apregistry.com
245. Organización Panamericana de la Salud. Guía Clínica para la eliminación de la transmisión maternoinfantil del VIH y de la sífilis congénita en América Latina y El Caribe. 2010
246. Patterson K, Cohn S, Uyanik J, Hughes M, Smurzynski M, Eron J. Treatment responses in antiretroviral treatment-naïve premenopausal and postmenopausal HIV-1-infected women: an analysis from AIDS Clinical Trials Group Studies. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (3): 473 - 476
247. Nicastri E, Leone S, Angeletti C, Palmisano L, Sarmati L, Chiesi A, et al. Sex issues in HIV-1 infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60 (4): 724 - 732
248. Smith C, Sabin C, Youle M, Lampe F, Bhagani S, Madge S, et al. Response to efavirenz-containing regimens in previously antiretroviral-naïve HIV-positive patients: the role of gender. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 46 (1): 62 - 67
249. Ofotokun I, Chuck S, Hitti J. Antiretroviral pharmacokinetic profile: a review of sex differences. *Gend Med* 2007; 4 (2): 106 - 119
250. Soon G, Min M, Struble K, Chan-Tack K, Murray D, Birnkrant D. Meta-Analysis of Efficacy Outcomes for Treatment-Naïve and Experienced HIV-Infected Women in Randomized Controlled Clinical Trials (RCTs) (2000-2008). Program and abstracts of the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2010; Boston, USA. Abstract H-1812

251. Hermes A, Fredrick L, Pasley M. Efficacy, safety and tolerability of lopinavir/ ritonavir in HIV-infected women: results of a meta-analysis of 7 prospective randomized clinical trials through 48 weeks. Program and abstracts of the 1st International Workshop on HIV and Women; 2011; Washington USA. Abstract O-17
252. Squires K, Johnson M, Yang R, Uy J, Sheppard L, Absalon J, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (2): 363 - 370
253. Fourie J, Flamm J, Rodríguez French A, Kilby D, Van Baelen B, Sekar V, et al. ARTEMIS: week 96 safety and efficacy of darunavir/r by gender, age and race. Program and abstracts of the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2009; Cape Town South Africa.
254. Campbell T, Smeaton L, Kumarasamy N. Efficacy and safety of EFV with either co-formulated 3TC/ZDV or FTC/TDF for initial treatment of HIV-1-infected men and women in diverse multinational settings: ACTG PEARLS Study. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011; Boston USA. Abstract 149LB.
255. Mello V, Segurado A, Malbergier A. Depression in women living with HIV: clinical and psychosocial correlates. *Arch Womens Ment Health* 2010; 13 (3): 193 - 199
256. Cook J, Grey D, Burke-Miller J, Cohen M, Anastos K, Gandhi M, et al. Effects of treated and untreated depressive symptoms on highly active antiretroviral therapy use in a US multi-site cohort of HIV-positive women. *AIDS Care* 2006; 18 (2): 93 - 100
257. Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud Chile. Indicadores básicos de salud CHILE 2011. Diciembre 2011
258. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Surveillance Report <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/reports/>. Published February 2011. Accessed December 7, 2011
259. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns B, Klarenbach S, Pannu N, et al for the Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380 (9844): 807 - 814
260. Lavie C, Lee J, Milani R. Vitamin D and cardiovascular disease will it live up to its hype? *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (15): 1547 - 1556
261. Shah S, McGowan J, Smith C, Blum S, Klein R. Comorbid conditions, treatment, and health maintenance in older persons with human immunodeficiency virus infection in New York City. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (10): 1238 - 1243
262. Silverberg M, Leyden W, Horberg M, DeLorenze G, Klein D, Quesenberry C. Older age and the response to and tolerability of antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 2007; 167 (7): 684 - 691
263. Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, et al for the Swiss HIV Cohort Study. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53 (11): 1130 - 1139

264. Squillace N, Zona S, Stentarelli C, Orlando G, Beghetto B, Nardini G, et al. Detectable HIV viral load is associated with metabolic syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52 (4): 459 - 464
265. Ho J, Scherzer R, Hecht F, Maka K, Selby V, Martin J, et al. The association of CD4+ T-cell counts and cardiovascular risk in treated HIV disease. *AIDS* 2012; 26 (9): 1115 - 1120
266. Subramanian S, Tawakol A, Burdo T, Abbara S, Wei J, Vijayakumar J, et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA* 2012; 308 (4): 379 - 386
267. Triant V, Lee H, Hadigan C, Grinspoon S. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (7): 2506 - 2512
268. Law M, Friis-Møller N, El-Sadr W, Weber R, Reiss P, D'Arminio Monforte A, et al for the D:A:D Study Group. The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study. *HIV Med* 2006; 7 (4): 218 - 230
269. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte A, De Wit S, et al for the DAD study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 (5): 491 - 501
270. Boccara F, Mary-Krause M, Teiger E, Lang S, Lim P, Wahbi K, et al for the PACS Investigators. Acute coronary syndrome in human immunodeficiency virus-infected patients: characteristics and 1 year prognosis. *Eur Heart J* 2011; 32 (1): 41 - 50
271. Torriani F, Komarow L, Parker R, Cotter B, Currier J, Dubé M, et al for the ACTG 5152s Study Team. Endothelial function in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naïve subjects before and after starting potent antiretroviral therapy: The ACTG (AIDS Clinical Trials Group) Study 5152s. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 (7): 569 - 576
272. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, et al for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359 (21): 2195 - 2207
273. Hill A, Sawyer W, Gazzard B. Effects of first-line use of nucleoside analogues, efavirenz, and ritonavir-boosted protease inhibitors on lipid levels. *HIV Clin Trials* 2009; 10 (1): 1 - 12
274. Mallon P, Miller J, Cooper D, 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 - 979
275. Ferrer E, del Rio L, Martínez E, Curto J, Domingo P, Ribera E, et al. Impact of switching from lopinavir/ritonavir to atazanavir/ritonavir on body fat redistribution in virologically suppressed HIV-infected adults. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011; 27 (10): 1061 - 1065
276. Mallolas J, Podzamczer D, Milinkovic A, Domingo P, Clotet B, Ribera E, et al for the ATAZIP Study Group. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 29 - 36

277. Martinez E, Arranz J, Podzamczar D, Lonca M, Sanz J, Barragan P, et al for the BICOMBO Study Team. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 290 - 297
278. Towner W, Klein D, Kerrigan H, Follansbee S, Yu K, Horberg M. Virologic outcomes of changing enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 patients well controlled on an enfuvirtide based regimen: 24-week results of the CHEER Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 367 - 373
279. Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, et al for the SWAN Study Group. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1484 - 1492
280. Fisher M, Moyle G, Shahmanesh M, Orkin C, Kingston M, Wilkins E, et al for the SWEET group UK. A randomized comparative trial of continued zidovudine/ lamivudine or replacement with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in efavirenz-treated HIV-1-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 562 - 568
281. Eron J, Young B, Cooper D, Youle M, Dejesus E, Andrade-Villanueva J, et al for the SWITCHMRK 1 and 2 investigators. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2010; 375 (9712): 396 - 407
282. The Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE) Group. Calendar time trends in the incidence and prevalence of triple-class virologic failure in antiretroviral drug-experienced people with HIV in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 294 - 299
283. Gatanaga H, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Oka S. Influence of prior HIV-1 infection on the development of chronic hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19 (3): 237 - 239
284. Pérez C, Cerón A, Fuentes L, Zañartu S, Balcells M, Ajenjo H, et al. Hepatitis B, C, *Treponema pallidum* and *Toxoplasma gondii* co-infections in HIV infected patients. *Rev Med Chil* 2009; 137 (5): 641 - 648
285. Brahm J, Hurtado C, Velasco M. Acute hepatitis by virus B in Chile: clinical and developmental characteristics. *Rev Med Chil* 1990; 118 (3): 264 - 268
286. Vandelli C, Renzo F, Romanò L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (5): 855 - 859
287. Matthews G, Pham S, Hellard M, Grebely J, Zhang L, Oon A, et al for the ATACH Study Group. Patterns and characteristics of hepatitis C transmission clusters among HIV-positive and

- HIV-negative individuals in the Australian trial in acute hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (6): 803 - 811
288. Danta M, Rodger A. Transmission of HCV in HIV-positive populations. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6 (6): 451 - 458
 289. van der Helm J, Prins M, del Amo J, Bucher H, Chêne G, Dorrucchi M, et al for the CASCADE Collaboration. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *AIDS* 2011; 25 (8): 1083 - 1091
 290. van de Laar T, Matthews G, Prins M, Danta M. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men: an emerging sexually transmitted infection. *AIDS* 2010; 24 (12): 1799 - 1812
 291. Cicconi P, Cozzi-Iepri A, Phillips A, Puoti M, Antonucci G, Manconi P, et al for the ICoNA Study Group. Is the increased risk of liver enzyme elevation in patients co-infected with HIV and hepatitis virus greater in those taking antiretroviral therapy? *AIDS* 2007; 21: 599 - 606
 292. Gupta S, Singh S. Occult Hepatitis B Virus infection in ART-Naïve HIV-Infected Patients seen at a Tertiary Care Centre in North India *BMC Infect Dis* 2010; 10: 53
 293. Chamie G, Bonacini M, Bangsberg D, Stapleton J, Hall C, Overton E, et al. Factors associated with seronegative chronic hepatitis C virus infection in HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (4): 577 - 583
 294. Thomson E, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliahoo J, Muir D, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS* 2009; 23 (1): 89 - 93
 295. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw Y, Cianciara J, et al for the BEHoLD Study Group. Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006; 130 (7): 2039 - 2049
 296. Sorrell M, Belongia E, Costa J, Gareen I, Grem J, Inadomi J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med* 2009; 150 (2): 104 - 110
 297. Zoutendijk R, Zaaijer H, de Vries-Sluijs T, Reijnders J, Mulder J, Kroon F, et al. Hepatitis B surface antigen declines and clearance during long-term tenofovir therapy in patients coinfecting with HBV and HIV. *J Infect Dis* 2012; 206 (6): 974 - 980
 298. Falade-Nwulia O, Seaberg E, Rinaldo C, Badri S, Witt M, Thio C. Comparative risk of liver-related mortality from chronic hepatitis B versus chronic hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (4): 507 - 513
 299. European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines. Version 6.1, August, 2012. Available at: <http://www.europeanaidscinicalsociety.org>. Accessed October 25, 2012
 300. Keeffe E, Dieterich D, Han S, Jacobson I, Martin P, Schiff E, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6 (12): 1315 - 1341

301. Colin J, Cazals-Hatem D, Lioriot M, Martinot-Peignoux M, Pham B, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999; 29 (4): 1306 - 1310
302. Matthews G, 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 - 870
303. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel AIDS 2008; 22: 1399 - 1410
304. Gaglio P, Sterling R, Daniels E, Tedaldi E for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS Hepatitis Working Group. Hepatitis B virus and HIV coinfection: results of a survey on treatment practices and recommendations for therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (5): 618 - 623
305. Kieffer T, Kwong A, Picchio G. Viral resistance to specifically targeted antiviral therapies for hepatitis C (STAT-Cs). *J Antimicrob Chemother* 2010; 65 (2): 202 - 212
306. Torriani F, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al for the APRICOT Study Group. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351 (5): 438 - 450
307. Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, et al for the AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351 (5): 451 - 459
308. Poordad F, McCone J, Bacon B, Bruno S, Manns M, Sulkowski M, et al for the SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (13): 1195 - 1206
309. Jacobson I, McHutchison J, Dusheiko G, Di Bisceglie A, Reddy K, Bzowej N, et al for the ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (25): 2405 - 2416
310. Sulkowski M, Pol S. Boceprevir + pegylated interferon + ribavirin for the treatment of HCV/HIV coinfecting patients: End of treatment (Week 48) interim results. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2012; Seattle, USA. Abstract 47
311. Dieterich D, Soriano V. Telaprevir in combination with peginterferon a-2a + ribavirin in HCV/HIVcoinfecting patients: a 24-week treatment interim analysis. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2012; Seattle, USA. Abstract 46
312. Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, et al for the WEF Study Group. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56 (3): 850 - 860

313. Labarga P, Soriano V, Vispo M, Pinilla J, Martín-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis* 2007; 196 (5): 670 - 676
314. McHutchison J, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay K, Trepo C, et al for the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123 (4): 1061 - 1069
315. Crane M, Matthews G, Lewin S. Hepatitis virus immune restoration disease of the liver. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3 (4): 446 - 452
316. Mauss S. Treatment of viral hepatitis in HIV-coinfected patients-adverse events and their management. *J Hepatol* 2006; 44 (Suppl1): S114 - S118
317. Solas C, Pambrun E, Winnock M, Salmon D, Poizot-Martin I, Dominguez S, et al for the ANRS CO-13 HEPAVIH Study Group. Ribavirin and abacavir drug interaction in HIV-HCV coinfecting patients: fact or fiction? *AIDS* 2012; 26 (17): 2193 - 2199
318. Barreiro P, Martín-Carbonero L, Núñez M, Rivas P, Morente A, Simarro N, et al. Predictors of liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus (HCV) infection: assessment using transient elastometry and the role of HCV genotype 3. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (7): 1032 - 1039
319. Vogel M, Page E, Boesecke C, Reiberger T, Schwarze-Zander C, Mauss S, et al for the European AIDS Treatment Network (NEAT) Study Group. Liver fibrosis progression after acute hepatitis C virus infection in HIV-positive individuals. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (4): 556 - 559
320. Graham C, Baden L, Yu E, Mrus J, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (4): 562 - 569
321. Phillips A, Justman J. Screening HIV-infected patients for non-AIDS-defining malignancies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2009; 6 (2): 83 - 92
322. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta G, Quinzan G, et al for the HIV HCC Cooperative Italian-Spanish Group. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18 (17): 2285 - 2293
323. Soriano V, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? *AIDS* 2003; 17 (5): 751 - 753
324. Laguno M, Murillas J, Blanco J, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18 (13): 27 - 36
325. Crespo M, Esteban J, Ribera E, Falco V, Sauleda S, Buti M, et al. Utility of week-4 viral response to tailor treatment duration in hepatitis C virus genotype 3/HIV co-infected patients. *AIDS* 2007; 21 (4): 477 - 481
326. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55 (2): 245 - 264

327. Núñez M, Camino N, Ramos B, Berdún M, Barreiro P, Losada E, et al. Impact of ribavirin exposure on early virological response to hepatitis C therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2005; 10 (5): 657 - 662
328. Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al for the PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140 (5): 346 - 355
329. Merck & Co, Inc. Victrelis [package insert]. Whitehouse Station, NJ; 2011
330. Vertex. Incivek [package insert]. Cambridge, MA; 2012
331. Lasso M, por el Comité Consultivo de SIDA. Sociedad Chilena de Infectología. Diagnóstico y tratamiento de infecciones oportunistas en el paciente adulto con infección por VIH/SIDA. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28 (5): 440 - 460
332. Papas P G, Chetchotisakd P, Larsen R A, Manosuthi W, Morris M I, Anekthananon T. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1775-83
333. Meya D, Manabe Y, Castelnuovo B, Cook B, Elbireer A, Kambugu A, et al. Cost-effectiveness of serum cryptococcal antigen screening to prevent deaths among HIV-infected persons with a CD4+ cell count < or = 100 cells/microL who start HIV therapy in resource-limited settings. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (4): 448 - 455
334. Perfect J, Dismukes W, Dromer F, Goldman D, Graybill J, Hamill R, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (3): 291 - 322
335. DHHS: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. July 2013. www.aidsinfo.nih.gov
336. Lawn S, Török M, Wood R. Optimum time to start antiretroviral therapy during HIV-associated opportunistic infections. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24 (1): 34 - 42
337. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso V, Pilotto J, Brites C, et al for the ANRS 12 180 REFLATE TB Trial Group. Efficacy and Safety of Raltegravir vs. Efavirenz for the Treatment of HIV-TB Patients: 48-Week Results of the ANRS 12 180 Reflate TB trial. Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2013; Atlanta, USA. Abstract 853
338. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med* 2010; 362 (8): 697 - 706
339. Blanc F, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus Later Start of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Adults with Tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1471 - 1481
340. Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S, et al for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection and Tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1482 - 1491

341. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Norma General Técnica N° 76 Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual.2005
342. Uhlig K, Balk E, Lau J, Levey A. Clinical practice guidelines in nephrology--for worse or for better. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (5): 1145 - 1153
343. Overton E, Nurutdinova D, Freeman J, Seyfried W, Mondy K. Factors associated with renal dysfunction within an urban HIV-infected cohort in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2009; 10 (6): 343 - 350
344. Mocroft A, Reiss P, Gasiowski J, Ledergerber B, Kowalska J, Chiesi A, et al for the EuroSIDA Study Group. Serious fatal and nonfatal non-AIDS-defining illnesses in Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55 (2): 262 - 270
345. Lescure F, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard P, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (6): 2349 - 2355
346. Röling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel F. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (10): 1488 - 1495
347. Winston J, Klotman M, Klotman P. HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int* 1999; 55 (3): 1036 - 1040
348. Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, Calza L, Cherubini C, Di Biagio A, et al. Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev* 2012; 14 (1): 37 - 353
349. Kalayjian R. Renal issues in HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011; 8 (3): 164 - 171
350. Phair J, Palella F. Renal disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin HIV AIDS* 2011; 6 (4): 285 - 289
351. Bohmart A, Burns G. Renal disease in an urban HIV population in the era prior and following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Natl Med Assoc* 2011; 103 (6): 513 - 517
352. Baekken M, Os I, Sandvik L, Oektedalen O. Microalbuminuria associated with indicators of inflammatory activity in an HIV-positive population. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (10): 3130 - 3137
353. Szczech L, Menezes P, Byrd Quinlivan E, van der Horst C, Bartlett J, Svetkey L. Microalbuminuria predicts overt proteinuria among patients with HIV infection. *HIV Med* 2010; 11 (7): 419 - 426
354. Szczech L, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola J, van der Horst C, Sidney S, et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 2007; 21 (8): 1003 - 1009
355. Ando M, Yanagisawa N, Ajisawa A, Tsuchiya K, Nitta K. Urinary albumin excretion within the normal range is an independent risk for near-term development of kidney disease in HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (12): 3923 - 3929
356. Mérida L, de la Torre J, Olalla J, Noureddine M, del Arco A, Prada J, et al. Protective role of antiretroviral treatment in the impairment of renal function in a cohort of human immunodeficiency virus patients. *Med Clin (Barc)* 2011; 137 (3): 104 - 107

357. Neuhaus J, Mocroft A, Wyatt C, Ross M. Predictors of chronic kidney disease: SMART Trial. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011; Boston, USA. Abstract 837.
358. Choi A, Li Y, Parikh C, Volberding P, Shlipak M. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int* 2010; 78 (5): 478 - 485
359. Flandre P, Pugliese P, Cuzin L, Bagnis C, Tack I, Cabié A, et al for the New AIDS Data group. Risk factors of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (7): 1700 - 1707
360. Campbell L, Ibrahim F, Fisher M, Holt S, Hendry B, Post F. Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *HIV Med* 2009; 10 (6): 329 - 336
361. Di Biagio A, Rosso R, Vitale F, Cardinale F, Sormani M, Secondo G, et al. Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: A European case control study. *Clin Nephrol* 2011; 75 (6): 518 - 523
362. Rockwood N, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M. Ritonavir-boosted atazanavir exposure is associated with an increased rate of renal stones compared with efavirenz, ritonavir-boosted lopinavir and ritonavir-boosted darunavir. *AIDS* 2011; 25 (13): 1671 - 1673
363. Dauchy F, Lawson-Ayayi S, de La Faille R, Bonnet F, Rigotherier C, Mehse N, et al. Increased risk of abnormal proximal renal tubular function with HIV infection and antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2011; 80 (3): 302 - 309
364. Horberg M, Tang B, Towner W, Silverberg M, Bersoff-Matcha S, Hurley L, et al. Impact of tenofovir on renal function in HIV-infected, antiretroviral-naive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53 (1): 62 - 69
365. Fux C, Simcock M, Wolbers M, Bucher H, Hirschel B, Opravil M, et al for the Swiss HIV Cohort Study. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2007; 12 (8): 1165 - 1173
366. Déti E, Thiébaud R, Bonnet F, Lawson-Ayayi S, Dupon M, Neau D, et al; Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Prevalence and factors associated with renal impairment in HIV-infected patients, ANRS C03 Aquitaine Cohort, France. *HIV Med* 2010; 11 (5): 308 - 317
367. Morlat P, Dauchy F. Antiretroviral drugs and incidence of chronic kidney disease, ANRS C03 Aquitaine cohort (2004- 2008) Program and abstracts of the 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; 2011; Rome, Italy. Abstract WEPDB0104 A.
368. Crum-Cianflone N, Ganesan A, Teneza-Mora N, Riddle M, Medina S, Barahona I, et al. Prevalence and factors associated with renal dysfunction among HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24 (6): 353 - 360
369. Fux C. Tenofovir and PI use are associated with an increased prevalence of proximal renal tubular dysfunction in the Swiss HIV Cohort Study. Program and abstracts of the 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009; Montréal, Canada.
370. Monteagudo-Chu M, Chang M, Fung H, Bräu N. Renal toxicity of long-term therapy with tenofovir in HIV-infected patients. *J Pharm Pract* 2012; 25 (5): 552 - 559

371. Cooper R, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010; 51 (5): 496 - 505
372. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al for the EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010; 24 (11): 1667 - 1678
373. Sloand E, Klein H, Banks S, Varedzis B, Merritt S, Pierce P. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur J Haematol* 1992; 48 (3): 168 - 172
374. Servais J, Nkoghe D, Schmit J, Arendt V, Robert I, Staub T, et al. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28 (3): 221 - 225
375. Aboulafia D, Bundow D, Waide S, Bennet C, Kerr D. Initial observations on the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated autoimmune thrombocytopenia. *Am J Med Sci* 2000; 320 (2): 117 - 123
376. Sullivan P, Hanson D, Chu S, Jones J, Ciesielski C. Surveillance for thrombocytopenia in persons infected with HIV: results from the multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1997; 14 (4): 374 - 379
377. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther M for the American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117 (16): 4190 - 4207
378. Antinori A, Arendt G, Becker J, Brew B, Byrd D, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69 (18): 1789 - 1799
379. Berger J, Brew B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS* 2005; 19 (18): 2165 - 2166
380. Farinpour R, Miller E, Satz P, Selnes O, Cohen B, Becker J, et al. Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol* 2003; 25 (5): 654 - 670
381. Garvey L, Yerrakalva D, Winston A. Correlations between computerized battery testing and a memory questionnaire for identification of neurocognitive impairment in HIV type 1-infected subjects on stable antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25 (8): 765 - 769
382. Tozzi V, Balestra P, Bellagamba R, Corpolongo A, Salvatori M, Visco-Comandini U, et al. Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45 (2): 174 - 182
383. Sacktor N, Lyles R, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes O, Miller E, et al for the Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56 (2): 257 - 260
384. McArthur J. HIV dementia: an evolving disease. *J Neuroimmunol* 2004; 157 (1-2): 3 - 10
385. Cysique L, Bain M, Brew B, Murray J. The burden of HIV-associated neurocognitive impairment in Australia and its estimates for the future. *Sex Health* 2011; 8 (4): 541 - 550

386. Richman D, Margolis D, Delaney M, Greene W, Hazuda D, Pomerantz R. The challenge of finding a cure for HIV infection. *Science* 2009; 323 (5919): 1304 - 1307
387. Brechley J, Schacker T, Ruff L, Price D, Taylor J, Beilman G, et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med* 2004; 200 (6): 749 - 759
388. Daar E, Pilcher C, Hecht F. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2008; 3 (1): 10 - 15
389. Zetola N, Pilcher C. Diagnosis and management of acute HIV infection. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 19 - 48
390. Branson B. State of the art for diagnosis of HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (Suppl 4): S221 - S225
391. Hecht F, Busch M, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *AIDS* 2002; 16 (8): 1119 - 1129
392. Eshleman S, Khaki L, Laeyendecker O, Piwowar-Manning E, Johnson-Lewis L, Husnik M, et al. Detection of individuals with acute HIV-1 infection using the ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo assay. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52 (1): 121 - 124
393. Wawer M, Gray R, Sewankambo N, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005; 191 (9): 1403 - 1409
394. Schmid A, Gianella S, von Wyl V, Metzner K, Scherrer A, Niederost B, et al. Profound depletion of HIV-1 transcription in patients initiating antiretroviral therapy during acute infection. *Plos One* 2010; 5 (10): e13310. PMID: PMC2953504
395. Hocqueloux L, Prazuck T, Avettand-Fenoel V, Lafeuillade A, Cardon B, Viard J, et al. Long-term immunovirologic control following antiretroviral therapy interruption in patients treated at the time of primary HIV-1 infection. *AIDS* 2010; 24 (10): 1598 - 1601
396. Chun T, Justement J, Murray D, Hallahan C, Maenza J, Collier A, et al. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication *AIDS* 2010; 24: 2803 - 2808
397. Markowitz M, Jin X, Hurley A, Simon V, Ramratnam B, Louie M, et al. Discontinuation of antiretroviral therapy commenced early during the course of human immunodeficiency virus type 1 infection, with or without adjunctive vaccination. *J Infect Dis* 2002; 186 (5): 634 - 643
398. Ho D. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995; 333 (7): 450 - 451
399. Cohen M, Shaw G, McMichael A, Haynes B. Acute HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2011; 364 (20): 1943 - 1954
400. Strain M, Little S, Daar E, Havlir D, Gunthard H, Lam R, et al. Effect of treatment, during primary infection, on establishment and clearance of cellular reservoirs of HIV-1. *J Infect Dis* 2005; 191 (9): 1410 - 1418

401. Chun T, Justement J, Moir S, Hallahan C, Maenza J, Mullins J, et al. Decay of the HIV reservoir in patients receiving antiretroviral therapy for extended periods: implications for eradication of virus. *J Infect Dis* 2007; 195 (12): 1762 - 1764
402. Zeng M, Southern P, Reilly C, Beilman G, Chipman J, Schacker T, et al. Lymphoid Tissue Damage in HIV-1 Infection Depletes Naïve T Cells and Limits T Cell Reconstitution after Antiretroviral Therapy. *PLoS Pathog* 2012; 8 (1): e1002437.
403. Gianella S, von Wyl V, Fischer M, Niederoest B, Battegay M, Bernasconi E, et al for the Swiss HIV Cohort Study. Effect of early antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection on cell-associated HIV-1 DNA and plasma HIV-1 RNA. *Antivir Ther* 2011; 16 (4): 535 - 545
404. Von Wyl V, Gianella S, Fischer M, Niederoest B, Kuster H, Battegay M, et al for the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) Early Antiretroviral Therapy During Primary HIV-1 Infection Results in a Transient Reduction of the Viral Setpoint upon Treatment Interruption. *PLoS One* 2011; 6 (11): e27463
405. Sankaran S, George M, Reay E, Guadalupe M, Flamm J, Prindiville T, et al. Rapid onset of intestinal epithelial barrier dysfunction in primary human immunodeficiency virus infection is driven by an imbalance between immune response and mucosal repair and regeneration. *J Virol* 2008; 82 (1): 538 - 545
406. Hogan C, Degruittola V, Sun X, Fiscus S, Del Rio C, Hare C, et al for the A5217 Study Team. The setpoint study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis* 2012; 205 (1): 87 - 96
407. Grijzen M, Steingrover R, Wit F, Jurriaans S, Verbon A, Brinkman K, et al for the Primo-SHM Study Group. No Treatment versus 24 or 60 Weeks of Antiretroviral Treatment during Primary HIV Infection: The Randomized Primo-SHM Trial. *PLoS Med* 2012; 9 (3): e1001196
408. Lodi S, Fisher M, Phillips A. CASCADE Collaboration. Identification of severe primary HIV infection through clinical, immunological and virological definitions. Program and abstracts of the 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2012; Seattle, USA. Abstract 550.
409. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, División Prevención y Control de Enfermedades, Departamento Ciclo Vital 2008 Manual de atención personalizada en el proceso reproductivo. Disponible en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/795c63caff4fde9fe04001011f014bf2.pdf>
410. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med.* Aug 5 1999;341(6):394-402. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10432324>.
411. Best BM, Mirochnick M, Capparelli EV, et al. Impact of pregnancy on abacavir pharmacokinetics. *AIDS.* Feb 28 2006;20(4):553-560. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16470119>.

412. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* Feb 7 2008;358(6):568-579. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256392>.
413. Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis.* Apr 1 2008;46(7):1111-1118. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18444831>.
414. Capparelli EV, Aweeka F, Hitti J, et al. Chronic administration of nevirapine during pregnancy: impact of pregnancy on pharmacokinetics. *HIV Med.* Apr 2008;9(4):214-220. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18366444>.
415. Aweeka F, Lizak P, Frenkel L, et al. Steady state nevirapine pharmacokinetics during 2nd and 3rd trimester pregnancy and postpartum: PACTG 1022. Paper presented at: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 8-11, 2004; San Francisco, CA. Abstract 932.
416. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J.* Aug 2001;20(8):803-805. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11734746>.
417. European Collaborative Study, Patel D, Cortina-Borja M, Thorne C, Newell ML. Time to undetectable viral load after highly active antiretroviral therapy initiation among HIV-infected pregnant women. *Clin Infect Dis.* Jun 15 2007;44(12):1647-1656. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17516411>.
418. Liu X, Ma Q, Zhang F. Therapeutic drug monitoring in highly active antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Saf.* Sep 2010;9(5):743-758. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20350281>
419. Coll O, Suy A, Hernandez S, Pisa S, Lonca M, Thorne C, et al. Prenatal diagnosis in human immunodeficiency virus-infected women: a new screening program for chromosomal anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(1):192-8. Disponible en <http://www.apregistry.com/>
420. Jasmeet Anand, PharmD, RPh; Chief Editor: John Bartlett, MD. FDA Pregnancy Categories for Antiretroviral Therapy Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/2039748-overview>
421. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry international interim report for 1 Jan 1989 - 31 July 2013. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2013. Disponible en <http://www.APRegistry.com>.
422. De Santis M, Carducci B, De Santis L, Cavaliere AF, Straface G. Periconceptional exposure to efavirenz and neural tube defects. *Arch Intern Med.* Feb 11 2002;162(3):355. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11822930>
423. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D, Botes M, Osiyemi O, Vandeloise E et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Med* 2011;12(9):570-579. ,

424. Samuel M, Bradshaw D, Perry M, Byrne L, Dhairyawan R, Naftalin C et al. Atazanavir in pregnancy: a retrospective review of 155 cases to assess tolerability, toxicity, efficacy and the proportion of exposed neonates delivered preterm. 13th European AIDS Conference, Belgrade October 12–15, 2011 Abstract PE 14.9/1
425. Else, L1; Jackson, V2; Brennan, M2; Breiden, J1; Lawless, M2; Coulter Smith, S2; Back, D1; Khoo, S1 and Lambert, J. Therapeutic drug monitoring (TDM) of atazanavir in pregnancy. Abstracts of the Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Journal of the International AIDS Society 2012, 15(Suppl 4):18330. Disponible en <http://www.jiasociety.org/index.php/jias/article/view/18330> | <http://dx.doi.org/10.7448/IAS.15.6.18330>
426. Kourtis AP et al. Use of antiretroviral therapy in pregnant HIV-infected women and the risk of premature delivery: a Meta-analysis. AIDS 2007; 21:607–615
427. Grimbert S, Fisch C, Deschamps D, Berson A, Fromenty B, Feldmann G, Pessayre D. Effects of female sex hormones on mitochondria: possible role in acute fatty liver of pregnancy [Am J Physiol](#). 1995 Jan;268(1 Pt 1):G107–15
428. Mirochnick M, Siminski S, Fenton T, Lugo M, Sullivan JL. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure. *Pediatr Infect Dis J*. Aug 2001;20(8):803–805.
Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11734746>.
429. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*.2004;35(5):538–539. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15021321.
430. Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;38 (Suppl 2):S80–89. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14986279.
431. Ribavirin Pregnancy Registry. <http://www.ribavirinpregnancyregistry.com/intlet.htm>
432. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360:1489–97.
433. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9 (6):429–35.
434. Ellis J, Williams H, Graves W, Lindsay MK. Human immunodeficiency virus infection is a risk factor for adverse perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:903–6.
435. Tuomala RE, Watts DH, Li D, Vajaranant M, Pitt J, Hammill H et al. Improved obstetric outcomes and few maternal toxicities are associated with antiretroviral therapy, including highly active antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):449–473.
436. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:836–48.

437. Stratton P, Tuomala RE, Abboud R, Rodriguez E, Rich K, Pitt J et al. Obstetric and newborn outcomes in a cohort of HIV-infected pregnant women: a report of the women and infants transmission study. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20(2):179-186.
438. European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10:1675-81.
439. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects: Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study and the Swiss Neonatal Study. *AIDS* 1998; 12 (18):F241-F247.
440. The European Collaborative Study and the Swiss Mother and Child HIV Cohort Study. Combination antiretroviral therapy and duration of pregnancy. *AIDS* 2000; 14:2913-20.
441. Goldstein PJ, Smit R, Stevens M, Sever JL. Association between HIV in pregnancy and antiretroviral therapy, including protease inhibitors and low birth weight infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; 8(2):94-8.
442. European Collaborative Study. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe Research letter *AIDS* 2004; 18:2337-9.
443. Ministerio de Salud . Chile. Guía Clínica Prevención de Parto Prematuro. 2010
444. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolos asistenciales en Obstetricia. Rotura prematura de membranas (2003). Disponible en: <http://www.sego.es>
445. Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:585-9.
446. Landesman S, Kaiish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorrilla C et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334:1617-23.
447. International Perinatal HIV Group. Duration of ruptured membranes and vertical transmission of HIV-1: a meta-analysis from 15 prospective cohort studies. *AIDS*. Feb 16 2001;15(3):357-368. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11273216>
448. Anderson JE, Ebrahim SH, Sansom S. Women's knowledge about treatment to prevent mother-to-child human immunodeficiency virus transmission. *Obstet Gynecol* 2004; 103 (1):165-8.
449. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep*. Sep 22 2006;55(RR-14):1-17; quiz CE11-14. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988643>.
450. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W; Women and Infants' Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 Apr 15;29(5):484-94

451. Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion scheduled Cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000 (replaces number 219, August 1999). *Int J Gynaecol Obstet.* Jun 2001;73(3):279-281. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11424912>.
452. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples: Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2003 Jun 10;108(2):137-41.
453. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.* *N Engl J Med.* Nov 3 1994;331(18):1173-1180. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7935654>
454. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med.* Jun 21 2012;366(25):2368-2379. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22716975>
455. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA.* Jul 10 2002;288(2):189-198. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12095383>
456. Kuhn L, Reitz C, Abrams EJ. Breastfeeding and AIDS in the developing world. *Curr Opin Pediatr.* Feb 2009;21(1):83-93. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242244>.
457. Prober Ch G, Gershon AA: Medical management of newborns and infants born to human immunodeficiency virus seropositive mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:684-95.
458. Mayaux M. J, Burgard M, Teglas JP ET AL. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. *JAMA* 1996; 15:321-328.
459. King SM, American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS; American Academy of Pediatrics Infectious Diseases and Immunization Committee. Evaluation and treatment of the human immunodeficiency virus-1--exposed infant. *Pediatrics*, 2004.14(2):497-505.
460. European Collaborative Study. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. *The European Collaborative Study.* *Pediatr Infect Dis J*, 1992. 11(12):1018-26.
461. Lorry G, Rubin, Myron J, Levin, Per Ljungman, E. Graham Davies, Robin Avery, Marcie Tomblyn, Athos Bousvaros, Shireesha Dhanireddy, Lillian Sung, Harry Keyserling, and Insoo Kang. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *CID*, December 4, 2013, 1-57.
462. Nazma Mansoor, Thomas J. Scriba, Marwou de Kock, Michele Tameris, Brian Abel, Alana Keyser, Francesca Little, Andreia Soares, Sebastian Gelderbloem, Silvia Mlenjeni, Lea Denation, Anthony Hawkrige, W. Henry Boom, Gilla Kaplan, Gregory D. Hussey, and Willem A. Hanekom. HIV-1 Infection in Infants Severely Impairs the Immune Response Induced by Bacille Calmette-Guérin Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 199:982-90.

463. S K Obaro, D Pugatch, and K Luzuriaga. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 510-18.
464. Culnane M, Fowler M, Lee SS, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. *JAMA*. Jan 13 1999;281(2):151-157. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9917118>.
465. Hanson IC, Antonelli TA, Sperling RS, et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. Apr 15 1999;20(5):463-467. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10225228>.
466. Brogly S, Williams P, Seage GR, 3rd, Van Dyke R. In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and cancer in HIV-uninfected children: an update from the pediatric AIDS clinical trials group 219 and 219C cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Apr 1 2006;41(4):535-536. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16652068>.
467. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. Sep 25 1999;354(9184):1084-1089. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509500>.
468. Barret B, Tardieu M, Rustin P, et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. Aug 15 2003;17(12):1769-1785. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12891063>.
469. Spector SA, Saitoh A. Mitochondrial dysfunction: prevention of HIV-1 mother-to-infant transmission outweighs fear. *AIDS*. Aug 22 2006;20(13):1777-1778. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16931943>.
470. Dorenbaum A, Cunningham CK, Gelber RD, Culnane M, Mofenson L, Britto P, Rekacewicz C, Newell ML, Delfraissy JF, Cunningham-Schrader B, Mirochnick M, Sullivan JL; International PACTG 316 Team. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA*. 2002 Jul 10;288(2):189-98.
471. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LT, et al. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1998;132:285-90.
472. Quinn TC, Piot P, McCormick JB, et al. Serologic and immunologic studies in patients with AIDS in North America and Africa. The potential role of infectious agents as cofactors in human immunodeficiency virus infection. *JAMA*. May 15 1987;257(19):2617-2621. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3494857>
473. Kovacs A, Schluchter M, Easley K, et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1-infected women. Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. *N Engl J Med*. Jul 8 1999;341(2):77-84. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10395631>

474. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatics.pdf. 2013
475. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed Nov 2013
476. Bishai D, Colchero A, Durack DT (2007) The cost effectiveness of antiretroviral treatment strategies in resource-limited settings. *AIDS* 21: 1333-1340. doi: 10.1097/QAD.0b013e328137709e
477. Persaud D, Siberry GK, Ahonkhai A, et al. Continued production of drug-sensitive human immunodeficiency virus type1 in children on combination antiretroviral therapy who have undetectable viral loads. *J Virol.* Jan 2004;78(2):968-979. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14694128>.
478. Chun TW, Justement JS, Murray D, et al. Rebound of plasma viremia following cessation of antiretroviral therapy despite profoundly low levels of HIV reservoir: implications for eradication. *AIDS.* Nov 27 2010;24(18):2803-2808. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20962613>.
479. Dahl V, Josefsson L, Palmer S. HIV reservoirs, latency, and reactivation: prospects for eradication. *Antiviral Res.* Jan 2010;85(1):286-294. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19808057>
480. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med.* Nov 20 2008;359(21):2233-2244. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020325>.
481. **European Collaborative Study.** Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J.* Dec 1992;11(12):1018-1026. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1361051>.
482. **Shearer WT, Rosenblatt HM, Gelman RS, et al.** Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol.* Nov 2003;112(5):973-980. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14610491>.
483. **HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study.** Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS.* Jun 12 2006;20(9):1289-1294. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16816558>.
484. **Dunn D, Group HIVPPMCS.** Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet.* Nov 15 2003;362(9396):1605-1611. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14630440>.
485. Raszka WV, Jr., Meyer GA, Waecker NJ, et al. Variability of serial absolute and percent CD4+ lymphocyte counts in healthy children born to human immunodeficiency virus 1-infected

- parents. Military Pediatric HIV Consortium. *Pediatr Infect Dis J*. Jan 1994;13(1):70-72. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7909598>.
486. Drugs@FDA: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
487. van Leth Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. Apr 17 2004;363(9417):1253-1263. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094269>
488. Balestre E, Dupon M, Capdepon S, et al. Virological response to HIV-1 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors-based, tenofovir DF-including regimens in the ANRS Aquitaine Cohort. *J Clin Virol*. Jun 2006;36(2):95-99.
489. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556509>. Gallant JE, Rodriguez AE, Weinberg WG, et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir, and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *J Infect Dis*. Dec 1 2005;192(11):1921-1930. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16267763>.
490. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV-infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. Abstract 51. 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February, 2004; San Francisco, CA. Available at <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/51.htm>.
491. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Five-year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving early highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2009;9:140. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19709432>.
492. Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *AIDS*. Apr 11 2003;17(6):867-877. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660534>.
493. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*. Mar 13 2009;23(5):597-604. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19194272>.
494. Newell ML, Patel D, Goetghebuer T, Thorne C, European Collaborative S. CD4 cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection: is it associated with age at initiation? *J Infect Dis*. Apr 1 2006;193(7):954-962. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16518757>.
495. Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, et al. Short- and long-term immunological and virological outcome in HIV-infected infants according to the age at antiretroviral treatment initiation. *Clin Infect Dis*. Mar 2012;54(6):878-881 Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22198788>.
496. Gray L, Newell ML, Thorne C, Peckham C, Levy J, European Collaborative S. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics*. Jul 2001;108(1):116-122. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11433063>.

497. Galli L, de Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M. Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. *Int J Epidemiol.* Jun 2000;29(3):573-578. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10869333>
498. Bohjanen P, Boulware D. Immune reconstitution inflammatory syndrome. In Volberding P, Sande MA, Lange J, Greene W. eds *Global HIV/AIDS Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier 2007 193-205
499. Murdoch D, Venter W, Van Rie a et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome. Review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 2007;4 (May 8): 9.
500. Puthanakit T, Oberdorfer P, Ukarapol N, et al. Immune reconstitution syndrome from nontuberculous mycobacterial infection after initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Pediatr Infect Dis J.* Jul 2006;25(7):645-648. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16804438>.
501. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J.* Jan 2006;25(1):53-58. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16395104>
502. Kroisl A, Huck K, Weinspach S., et al Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) due to bacille Calmette Guerin (BCG) in an HIV positive child . *Scan J Infect Dis* 2006; 38:716-8
503. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J et al. Effect of Early Antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV - Infected Infants .*AIDS* 2009;23:597-6004
504. Viani RM, Araneta MR, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004. 39(5): 725-31.
505. Borroto-Esoda K, Waters JM, Bae AS, et al. Baseline genotype as a predictor of virological failure to emtricitabine or stavudine in combination with didanosine and efavirenz. *AIDS Res Hum Retroviruses.* Aug 2007;23(8):988-995. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17725415>.
506. Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, et al. Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine-based antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* Jul 15 2004;351(3):229-240. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247339>.
507. Kuritzkes DR, Lalama CM, Ribaldo HJ, et al. Preexisting resistance to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors predicts virologic failure of an efavirenz-based regimen in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. *J Infect Dis.* Mar 15 2008;197(6):867-870. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18269317>.
508. Little SJ, Holte S, Routy JP, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med.* Aug 8 2002;347(6):385-394. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167680>.

509. Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naive patients: virologic, immunologic, and morphologic changes--a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Dec 15 2006;43(5):535-540. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17057609>.
510. Persaud D, Palumbo P, Ziemniak C, et al. Early archiving and redominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States. *J Infect Dis.* May 15 2007;195(10):1402-1410. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436219>.
511. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med.* Oct 14 2010;363(16):1510-1520. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942667>.
512. Nachman SA, Stanley K, Yogeve R, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: A randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. *JAMA.* Jan 26 2000;283(4):492-498. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10659875>.
513. Chiappini E, Galli L, Gabiano C, Tovo PA, de Martino M, Italian Register for HIViC. Early triple therapy vs. mono or dual therapy for children with perinatal HIV infection. *JAMA.* Feb 8 2006;295(6):626-628. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467231>.
514. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA.* Jul 12 2000;284(2):190-197. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10889592>.
515. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med.* Nov 22 2001;345(21):1522-1528. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11794218>.
516. McKinney RE Jr., Johnson GM, Stanley K, et al. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naive HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 300 Study Team. *J Pediatr.* Oct 1998;133(4):500-508. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9787687>.
517. McKinney RE Jr, Rodman J, Hu C, et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naive children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. *Pediatrics.* Aug 2007;120(2):e416-423. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17646352>.
518. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9308):733-740. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>

- /entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11888583&query_hl=42
519. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics*. Sep 2006;118(3):e711-718. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16923923>
 520. Gilead Sciences. Viread Package Insert. http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf. Accessed on June 20, 2012..
 521. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet*. Apr 17 2004;363(9417):1253-1263. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15094269>
 522. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*. Oct 14 2010;363(16):1510-1520. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942667>.
 523. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. Jun 21 2012;366(25):2380-2389. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22716976>
 524. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, et al. Comparison of once-daily atazanavir with efavirenz, each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Aug 15 2004;36(5):1011-1019. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247553>
 525. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet*. Aug 23 2008;372(9639):646-655 Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722869>
 526. Malan DR, Krantz E, David N, et al. Efficacy and safety of atazanavir, with or without ritonavir, as part of once-daily highly active antiretroviral therapy regimens in antiretroviral-naïve patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Feb 12 2008;47(2):161-167. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17971713>.
 527. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Once-daily atazanavir/ritonavir compared with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Mar 2010; 53(3):323-332. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20032785>
 528. Meyers T, Rutstein R, Samson P, et al. Treatment responses to atazanavir-containing HAART in a drug-naïve paediatric population in South Africa. Abstract 582. Paper presented at: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 3-6, 2008; Boston, MA. Available at <http://www.retroconference.org/2008/PDFs/582.pdf>

529. WHO. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recomendatiois for a public health approach. 2010.
530. Chadwick EG, Capparelli EV, Yogev R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS*. Jan 11 2008;22(2):249-255.
Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18097227>
531. Eshleman SH, Krogstad P, Jackson JB, et al. Analysis of human immunodeficiency virus type 1 drug resistance in children receiving nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir (Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377). *J Infect Dis*. Jun 15 2001;183(12):1732-1738. Available at
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11372025>
532. Lee KJ, Shingadia D, Pillay D, et al. Transient viral load increases in HIV-infected children in the U.K. and Ireland: what do they mean? *Antivir Ther*. 2007;12(6):949-956. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17926649>.
533. Coovadia A, Abrams EJ, Stehla R, et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitorbased viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA*. Sep 8 2010;304(10):1082-1090. Available at
534. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823434>.Oliveira R, Krauss M, Essama-Bibi S, et al. HIV viral load predicts World Health Organization (WHO) Stage 3 and 4 events among children in Latin America independent of CD4 level. Abstract O_11. Presented at 1st International Workshop on HIV Pediatrics; July 16-18 2009; Cape Town, Africa.
535. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviraltherapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS*. Jan 9 2006;20(2):207-215. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511413>.
536. de Martino M, Galli L, Moriondo M, et al. Dissociation of responses to highly active antiretroviral therapy: Notwithstanding virologic failure and virus drug resistance, both CD4+ and CD8+ T lymphocytes recover in HIV-1perinatally infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Feb 1 2001;26(2):196-197. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242191>.
537. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. Mar 2000;181(3):946-953. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720517>.
538. Flynn PM, Rudy BJ, Douglas SD, et al. Virologic and immunologic outcomes after 24 weeks in HIV type 1-infected adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. Jul 15 2004;190(2):271-279. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15216461>
539. Moore DM, Hogg RS, Chan K, Tyndall M, Yip B, Montaner JS. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS*. Feb 14 2006;20(3):371-377. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16439870>.

540. Resino S, Alvaro-Meca A, de Jose MI, et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in naïve vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*. Apr 2006;25(4):365-368. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16567992>.
541. Lewis J, Walker AS, Castro H, et al. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *J Infect Dis*. Feb 15 2012;205(4):548-556. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22205102>.
542. van Lelyveld SF, Gras L, Kesselring A, et al. Long-term complications in patients with poor immunological recovery despite virological successful HAART in Dutch ATHENA cohort. *AIDS*. Feb 20 2012;26(4):465-474. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112603>.
543. Smith K, Kuhn L, Coovadia A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. Jun 1 2009;23(9):1097-1107. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19417581>.
544. Meintjes G, Lynen L. Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS*. Jul 2008;3(4):468-476. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19373007>.
545. De Luca A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, Bacarelli A, Ammassari A, Cauda R. Three-year clinical outcomes of resistance genotyping and expert advice: Extended follow-up of the Argenta trial. *Antivir Ther*. 2006;11(3):321-327. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16759048>.
546. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*. Jun 16 2000;14(9):F83-93. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894268>.
547. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, et al. Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: The Havana trial. *AIDS*. Jan 25 2002;16(2):209-218. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807305>
548. Borkowsky W, Stanley K, Douglas SD, et al. Immunologic response to combination nucleoside analogue plus protease inhibitor therapy in stable antiretroviral therapy-experienced human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis*, 2000. 182(1):96-103.
549. Ramos JT, De Jose MI, Duenas J, et al. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(10):867-73.
550. Resino S, Bellon JM, Munoz-Fernandez MA, et al. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. *J Antimicrob Chemother*, 2006. 57(3):579-82.
551. Bologna R, Rugina S, Cahn p, et al. Safety and efficacy of darunavir co-administered with low dose ritonavir in treatment-experienced children and adolescent an week 24 (DELPHI

- trial). Program and abstract of the 15th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; February 3-6, 2006; Boston, Massachusetts, Abstrac 78LB
552. Church JA, Cunningham C, Hughes M, Palumbo P, Mofenson L, Delora P, Smith E, Wiznia A, Purdue L, Hawkins E and Sista P for the PACTG P 1005 Study Team. Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21:653-9.
 553. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis F, Tullio AN, DeCarlo E, Worrel CJ, Steinberg SM; Flaherty JF, Yale K, Kearney BP, Zeichner SL. Tenofovir Disoproxil Fumarate and an Optimized Background Regimen of Antiretroviral Agents as Salvage Therapy for Pediatric HIV Infection. *Pediatrics*, 2005. 116(6):e846-54.
 554. Monika Schöller-GGyüre, Thomas N Kakuda, Rodica M Van Solingen-Ristea, Cindy Berckmans, Goedele De Smedt, Monika Peeters, Lorant Leopold, Richard MW Hoetelmans. Bioavailability of the 100mg etravirine tablet dispersed in water and of the 25mg pediatric tablet formulation.. Presented at the VII th International AIDS Conference, Mexico City, Mexico, August 3-8 2008 (MOPE0184).
 555. Kakuda Th N, Königs Chr, Feiterna-Sperling C, Viscoli C, Rosso R, Sinha R, Peeters I, Peeters M, Janssen K, Hoetelmans R MW, Boven K. Pharmacokinetics of the next-generation NNRTI etravirine (ETR; TMC125) in HIV-infected children between 6 and 17 years, inclusive. Presented at the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, February 3-6 2008.
 556. E Acosta, A Wiznia, S Nachman, H Teppler, M Long, B Homony, E Handelsman, C Worrell, T Fenton, E Sheeran. Raltegravir (RAL) Pharmacokinetics (PK) in Adolescents: Preliminary Results from IMPAACT Protocol 1066. Poster P8. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. New Orleans, LA, April 7-9, 2008.
 557. Campbell TB, Shulman NS, Johnson SC, et al. Antiviral activity of lamivudine in salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*, 2005. 41(2):236.
 558. Mackie NE, Fidler S, Tamm N, et al. Clinical implications of stopping nevirapine-based antiretroviral therapy: relative pharmacokinetics and avoidance of drug resistance. *HIV Med.* May 2004;5(3):180-184. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15139985>.
 559. Nolan D, Phillips E, Mallal S. Efavirenz and CYP2B6 polymorphism: Implications for drug toxicity and resistance. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2006;42(3):408-410. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392090>.
 560. Ribaldo HJ, Haas DW, Tierney C, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: An Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2006;42(3):401-407. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16392089>.