

Normas Nacionales de Tratamiento Antirretroviral en Adultos y Adolescentes

2011

Normas Nacionales de Tratamiento Antirretroviral en Adultos y Adolescentes

2011

Ficha Técnica

Título de la obra:

Normas Nacionales de tratamiento antirretroviral en adultos y adolescentes

Programa Nacional de Control de SIDA/ITS

Revisión Técnica y actualización

Dr. Nicolás Aguayo

Prof. Dra. M. Ramona Valdez C.

Dra. Tania Samudio

Dra. Patricia Ovelar

Dra. Gladys López

Aportes, sugerencias y comentarios

Desde el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social

PRONASIDA

Dra. Amelia Britez

Dra. Gloria Llanes

Dra. Alba Armoa

Dr. Juan Aguilera

Dr. Arnaldo Vera

Dr. Virgilio Lezcano

Instituto de Medicina Tropical (IMT)

Dra. Nidia Cáceres de Mendoza

Dra. Aurelia Taboada

Dr. Aldo Ruiz Díaz

Dr. Isidro Insrán

Instituto de Previsión Social (IPS)

Dr. Duilio Núñez

Hospital Nacional de Itaugua

Dra. Fátima Ocampo

Dra. Dora Montiel

Xª Región Sanitaria

Dra. Mirian Godoy

Desde los Organismos de Cooperación Internacional ONUSIDA/ OPS

Dra. Margarita Ferreira

Agosto 2009. 3ª Edición / Asunción – Paraguay

Septiembre 2010. 4ª Edición / Asunción-Paraguay

Enero 2011. 5ª Edición / Asunción - Paraguay

ISBN: 978-99953-842-8-9

Tirada: 500 Ejemplares

ÍNDICE

Glosario de términos	Pág. 1
Introducción	Pág. 2
Consideraciones generales	Pág. 4
Comentarios	Pág. 6
Criterios para el inicio de la terapia	
antirretroviral en adultos y adolescentes	Pág. 6
Recomendaciones para inicio de TARV	Pág. 7
Objetivos del tratamiento antirretroviral	Pág. 8
Estadificación de la infección por VIH	Pág. 9
Categorías Clínicas	Pág. 11
Los fármacos antirretrovirales (ARV)	Pág. 20
1- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos	Pág. 20
2- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los no nucleósidos	Pág. 21
3- Inhibidores de la proteasa	Pág. 21
4- Inhibidores de la fusión	Pág. 22
5- Inhibidores del correceptor CCR5	Pág. 22
6- Inhibidores de la integrasa	Pág. 22
Efectos adversos de los ARV	Pág. 23
Aspectos a considerar para seleccionar una pauta adecuada de TARV	Pág. 23
Pautas de tratamiento	Pág. 25
A- 2 ITIAN + ITINN	Pág. 25
B- 2ITIAN + 1 IP	Pág. 26
Definición de fracaso de tratamiento ARV	Pág. 31
Co- infección	Pág. 36
a- Coinfección con el VHB	Pág. 38
b- Coinfección con el VHC	Pág. 39
Profilaxis post-exposición ocupacional	Pág. 40
Anexos	Pág. 43
Bibliografía	Pág. 51

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- 3TC: Lamivudina
d4T: Estavudina
ddI: Didanosina
ABC: Abacavir
APV: Amprenavir
ARV: Antirretroviral
ATV: Atazanavir
AZT: Zidovudina
CD4: Linfocitos con receptores CD4
CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CMV: Citomegalovirus
CV o CVP: Carga viral plasmática
DRV: Darunavir
ENF: Enfuvirtide/T20
EFV: Efavirenz
ETR: Etravirina
FPV: Fosamprenavir
FTC: Emtricitabina
HSV: Virus del Herpes Simple
HVB: Virus de la hepatitis B
HVC: Virus de la hepatitis C
HVA: Virus de la hepatitis A
IDV: Indinavir
IF: Inhibidor de la fusión
IO: Infecciones oportunistas
ITIAN O ITRN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido
ITINN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido
IP: Inhibidor de la proteasa
LCR: Líquido Cefalorraquídeo
LMP: Leucoencefalopatía multifocal progresiva
LPV/r: Lopinavir/ritonavir
NVP: Nevirapina
NFV: Nelfinavir

OMS: Organización Mundial de la Salud
PTI: Purpura Trombocitopénica Idiopática
PVVS: Personas Viviendo con el VIH/SIDA
RMN: Resonancia magnética nuclear
RTV: Ritonavir
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia humana
SIRI: Síndrome de reconstitución inmune
SQV: Saquinavir
T20: Enfuvirtide
TAC: Tomografía axial computarizada
TARV/TAR: Tratamiento antirretroviral
TBC/TB: Tuberculosis
TDV: Tenofovir
TPV: Tipranavir
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

INTRODUCCIÓN

Hace más de una década, la vida de las personas viviendo con VIH/SIDA (PVVS) en el mundo seguía un curso inexorable, hacia el agotamiento inmunitario completo y finalmente la muerte. A partir del año 1996, con la aparición de nuevas drogas antirretrovirales (ARV) y su empleo en combinaciones, han cambiado radicalmente las expectativas de las PVVS, sobre todo en los países desarrollados. Si bien no son curativas, han mejorado las tasas de morbilidad y reducido la mortalidad, mejorando la calidad y prolongando la vida, revitalizando las comunidades y cambiando la percepción del VIH/SIDA como enfermedad, convirtiéndola en una enfermedad crónica y susceptible de tratamiento. Actualmente, en los países con recursos limitados, muchas de las PVVS que precisan tratamiento ARV no tienen acceso al mismo, o bien éste no es continuo y sustentable.

Con el fin de asegurar el tratamiento a todas las PVVS que lo necesitan, la Organización Mundial de la Salud (OMS) para alcanzar este objetivo propone un **enfoque de Salud Pública**, que se fundamenta en los siguientes principios:

- Ampliar los programas de tratamiento ARV para satisfacer las necesidades de las PVVS en entornos de recursos limitados.
- Normatizar y simplificar las pautas de regímenes terapéuticos para imprimir eficacia a la aplicación de los programas de tratamiento.
- Asegurar que los programas de tratamiento ARV se basen en pruebas científicas, para evitar el uso de protocolos de tratamiento deficientes que comprometan el resultado terapéutico de determinados usuarios y favorezcan la aparición de virus resistentes a fármacos antirretrovirales.

CONSIDERACIONES GENERALES

- **La monoterapia y la biterapia**, no son hoy en día aceptables para el inicio de la terapia ARV. En la actualidad, el tratamiento antirretroviral con combinaciones de al menos tres drogas constituye el tratamiento de elección de la infección por VIH.
- **La evaluación de la situación clínica y el recuento de los linfocitos TCD4** constituyen los elementos básicos para iniciar tratamiento con ARV, y la carga viral se convierte en el instrumento para monitorear la efectividad del tratamiento antirretroviral (TARV).
- **Los objetivos del tratamiento** incluyen la disminución de la carga viral para recuperar las condiciones inmunológicas de la PVVS, es decir, el aumento de los linfocitos TCD4, y así mejorar la calidad y expectativa de vida de las PVVS.
- **La respuesta terapéutica** se monitoriza por los controles clínicos y laboratoriales, la carga viral plasmática (CVP) y la mejoría de la cifra de los linfocitos TCD4.
- **La toxicidad a corto, mediano y largo plazo** es el factor limitante del TARV. Esto obliga a tomar decisiones compartidas con los usuarios para el inicio de la terapia, especialmente si se encuentran asintomáticos.
- **La adherencia al tratamiento** juega un papel primordial para la respuesta terapéutica, de ahí la importancia de la aceptación de parte del usuario para el inicio del tratamiento, la selección de esquemas de fácil administración, como los ARV combinados en dosis diaria única o doble.
- **Existen diversas pautas de tratamiento** similares desde el punto de vista de la potencia antirretroviral. Para la selección de los mismos se debe buscar el equilibrio entre efectividad, seguridad, simplicidad, accesibilidad, disponibilidad e interacciones medicamentosas.
- **La complejidad del tratamiento ARV** implica que el seguimiento de las PVVS debe ser llevado por personal de salud competente y que cuente con infraestructura sanitaria esencial.
- **La administración y disponibilidad de ARV** no debe provocar un relajamiento en la adopción desmedidas para evitar la transmisión del VIH y otros patógenos que comparten el mismo mecanismo de transmisión.

En las PVVS con inmunodepresión avanzada, la restauración del sistema inmunológico, tanto cuantitativa (cifra absoluta de linfocitos TCD4) como cualitativa (calidad de la función inmunitaria), es posible con las pautas actuales de tratamiento antirretroviral (TARV).

- **La prevención secundaria** de la infección por el VIH es un aspecto fundamental que no debe olvidarse en la práctica clínica diaria y que debe introducirse de forma sistemática en la educación sanitaria de estas PVVS y de las personas de su entorno.
- **La situación clínica**, la cifra de linfocitos TCD4 y la CVP, constituyen los elementos básicos para establecer las decisiones terapéuticas en las distintas situaciones clínicas y para monitorizar la efectividad del TARV. Tanto la cifra de linfocitos TCD4 como la CVP son parámetros analíticos imprescindibles para la toma de decisiones terapéuticas.
- **Ambos tienen valores predictivos independientes** acerca de la progresión de la enfermedad. Además, el número de linfocitos TCD4, indica el riesgo de padecer eventos oportunistas y señala el momento de iniciar las profilaxis de las infecciones oportunistas (IO).
- **Existe una buena correlación** entre la respuesta virológica, la respuesta inmunológica y la respuesta clínica (restauración de la inmunidad celular, retraso de la progresión de la enfermedad y aumento de la supervivencia).
- **Actualmente se sugiere el inicio más temprano del TARV** para evitarla lesión inflamatoria producida por el virus en el endotelio vascular y así disminuir el riesgo cardio-vascular.
- **Pueden aparecer infecciones víricas o mico bacterias** que el paciente ya presentaba en forma subclínica y que se ponen de manifiesto con la restauración del sistema inmune, lo que se denomina: «**Síndrome de Reconstitución Inmune**».

COMENTARIOS

En la actualidad, el TARV con combinaciones de tres fármacos constituye el tratamiento de inicio de elección de la infección crónica por el VIH. Estas pautas deben incluir 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos (ITIAN) + 1 inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo (ITINN) ó 2 ITIAN + 1 inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con Ritonavir a excepción del Nelfinavir.

Los esquemas que utilizan 2 ITIAN + 1 ITINN son en general de posología más simples lo que facilita la adhesión al tratamiento.

Los esquemas que incluyen IP tienen mayor barrera genética a la resistencia pues necesitan de un acumulo de mutaciones para desarrollar resistencia a diferencia de los ITINN que con una sola mutación se produce una resistencia completa.

El objetivo del tratamiento antirretroviral es reducir y mantener una carga viral plasmática de menos de 50 copias/ml **ARN/VIH** y mantenerla suprimida el mayor tiempo posible, por lo que la adherencia al mismo juega un papel fundamental en la duración de la respuesta antiviral. La terapia antirretroviral no es una emergencia y solo debe ser iniciada de acuerdo a los criterios clínicos, laboratoriales y en conformidad de las PVVS. En los pacientes sintomáticos se recomienda iniciar TAR y en los no sintomáticos el inicio de TAR se basará en los criterios que se describen a continuación.

CRITERIOS PARA EL INICIO DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS Y ADOLESCENTES

Es indispensable elegir el mejor momento para iniciar tratamiento antirretroviral, donde las PVVS deben expresar su consentimiento y tener información clara sobre:

- Objetivos del tratamiento.

- El significado de la CVP y recuento de linfocitos TCD4.
- Adherencia al tratamiento.
- Medicamentos que componen el esquema y los efectos adversos o secundarios.
- La importancia de los hábitos alimentarios, uso de drogas y alcohol.
- Actividades físicas y recreativas.
- Realización periódica de consultas y estudios laboratoriales.

RECOMENDACIONES DE INICIO DE TARV

El inicio del TARV debe basarse en tres elementos: los signos y síntomas, el número de linfocitos TCD4 y la carga viral plasmática.

Es indicación de inicio de TARV las siguientes situaciones:

1. Condiciones definitivas de SIDA.
2. Recuento de linfocitos totales $<$ a 1.200 mm^3 (en caso de no contar con linfocitos T CD4).
3. Cifras de linfocitos T CD4 = o $<$ $350 /\text{mm}^3$.

Considerar el inicio de TARV en PVVS con linfocitos T CD4 $>$ $350/\text{mm}^3$ como:

- Edad avanzada $>$ 55 AÑOS.
- Ciertas comorbilidades.
- Disminución de los linfocitos T CD4 $>$ a 120 células por año.
- CVP $>$ 100.000 copias/ml ARN/VIH.

TARV DEBE SER INICIADA INDEPENDIENTE DE LA CUANTIFICACIÓN DE CD4 EN:

1. Embarazadas.
2. Nefropatías asociadas al VIH.
3. Co-infección con VHB activa o los que requieren tratamientos.
4. Co-infección con VHC activa.
5. Riesgo cardiovascular elevado.

RECOMENDACIONES ADICIONALES

1. Realizar evaluación individual de la condición sociocultural y psicológica.
2. Diferir el inicio de TARV, si estas condiciones no están dadas.
3. No se recomienda tratar infección primaria o aguda*
4. Iniciar profilaxis con ARV en post exposición ocupacional y no ocupacional.
(Considerar cada caso en forma individual).

*No hay unanimidades de criterios por no existir suficiente evidencia científica.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

1. Supresión máxima y prolongada de la carga viral.
2. Restablecimiento o conservación de la función inmunológica.
3. Mejorar la calidad de vida.
4. Disminución de la morbilidad y mortalidad relacionadas al VIH.

El objetivo de oro de la terapia antirretroviral es la supresión de la CV a menos de 50 copias/ml en forma prolongada y sostenida.

MÉTODOS PARA CONSEGUIR LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

1. Asegurar el cumplimiento del régimen antirretroviral.
2. Respetar la secuencia de los esquemas de tratamiento iniciados.
3. Preservar las opciones terapéuticas futuras.
4. Empleo de test de resistencia en ciertos ámbitos clínicos.

ESTADIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIH

CLASIFICACIÓN UTILIZADA POR EL CDC (CORREGIDA 1993)

Categoría por recuento de CD4	Categoría Clínica A	Categoría Clínica B	Categoría Clínica C
1. >500 cel/mm ³	A1	B1	C1
2. 200-499 cel/mm ³	A2	B2	C2
3. <200 cel/mm ³	A3	B3	C3

Definitivos de caso de SIDA.

CONDICIONES DE LAS CATEGORÍAS (CDC 1993)

Categoría A	Categoría B	Categoría C
Asintomático con o sin adenopatías generalizadas	Diarrea de más de 1 mes. Pérdida de peso <el 10% del habitual. Herpes Zoster.	- Tuberculosis (TB) en cualquier sitio - Encefalitis por Toxoplasma.
Infección aguda por VIH	Candidiasis oro faringea. Púrpura Trombocitopenia Idiopática (PTI) Cáncer cervical I ó II Neuropatía periférica Leucoplaquia oral Angiomatosis bacilar Candidiasis vulvo - vaginal persistentes	- Sarcoma de Kaposi - Neumonía por Neumocistis jirovecii - Cryptococcosis extrapulmonar - Linfoma primario del cerebro - Leucoencefalopatía multifocal progresiva - Síndrome de consunción (Wasting) - Encefalopatía por VIH. - Herpes simple crónico - Infección por Mycobacterium avium - Criptosporidiasis - Linfoma de Burkitt. - Isosporidiasis > de 1 mes - Linfoma inmunoblástico. - Candidiasis de bronquios, tráquea, pulmones o esófago - Sepsis por Salmonella recurrente. - Infección por CMV. - Neumonía bacteriana recurrente. - Cáncer cervical invasivo

CATEGORÍA CLÍNICA. OMS. 2006

CATEGORIAS CLINICAS. OMS.2006.RECOMENDACIONES DE IMAI (INTEGRATED MANAGEMENT OF ADOLSCENT AND ADULT).

En los países que no cuentan con estudios para el recuento de los linfocitos T CD4, la clasificación clínica se basa en las patologías que presentan las PVVS y de acuerdo a estos estadios se decide el momento adecuado para el inicio del TARV.

CRITERIOS DE EVENTOS CLÍNICOS RELACIONADOS AL VIH EN ADULTOS Y ADOLESCENTES. OMS. 2006

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 1	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Asintomático	Ausencia de síntomas. No aplicable y signos	No aplicable
Linfadenopatía persistente generalizada	Ganglios indoloros > 1 cm., en dos o más sitios no contiguos (excluyendo la ingle), en ausencia de causas conocidas y que persisten por tres meses o más.	Histología

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 2	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
<p>Pérdida moderada de peso (menor al 10% del habitual)</p>	<p>Pérdida de peso no explicada. En embarazo, falta de aumento del mismo.</p>	<p>Pérdida de peso documentada (menor al 10%)</p>
<p>Infecciones bacterianas recurrentes del tracto respiratorio alto (evento actual más al menos uno durante los seis meses previos).</p>	<p>Síntomas complejos, como por ejemplo, dolor facial unilateral con rinorrea (sinusitis), dolor e inflamación del oído medio (otitis) o faringoamigdalitis sin elementos de infección viral (ejemplo, resfrío o tos).</p>	<p>Estudios de laboratorio si están disponibles, como cultivo de fluidos corporales apropiados.</p>

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 2	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Herpes zoster	Exantema vesicular doloroso de distribución dermatómica de un nervio que no cruza la línea media.	Diagnóstico clínico
Queilitis angular	Lesiones en el ángulo de la boca no atribuidos a deficiencia de hierro o vitaminas que usualmente responden al tratamiento antifúngico.	Diagnóstico clínico
Ulceraciones orales recurrentes (dos o más episodios en los últimos seis meses)	Ulceraciones afloides, típicamente dolorosas con un halo de inflamación y una pseudomembrana amarillo-grisácea	Diagnóstico clínico
Erupción papular pruriginosa	Lesiones papulares pruriginosas y con frecuencia dejan una marcada pigmentación.	Diagnóstico clínico
Dermatitis seborreica	Lesión cutánea que afecta comúnmente áreas pilosas (cuero cabelludo, axilas, tronco superior e ingle)	Diagnóstico clínico
Lesión cutánea que afecta comúnmente áreas pilosas (cuero cabelludo, axilas, tronco superior e ingle)	Paroniquia (lecho ungueal colorado, doloroso e inflamado) u onicolisis (separación de la uña de su lecho) o decoloración blanquesina, especialmente proximal con engrosamiento y separación de la uña de su lecho.	Cultivo micológico

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 3	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Pérdida de peso severa no explicada (mayor 10% del peso habitual)	Pérdida de peso reportada por el paciente mayor al 10% y visible adelgazamiento de la cara, tronco y extremidades con desgaste evidente; o índice de masa corporal <18,5. Durante el embarazo la pérdida de peso puede estar enmascarada.	Pérdida de peso documentada (Mayor al 10%)
Diarrea crónica no explicada de duración mayor a un mes.	Diarrea crónica (deposiciones blandas o acuosas tres o más veces por día) de más de un mes de duración.	No se requiere. Se confirma si se observa la presencia de tres o más deposiciones no formadas, y dos o más estudios no muestran patógenos que justifique el cuadro.
Fiebre persistente no explicada (intermitente o constante y que dura más de un mes)	Reportes de fiebre o sudoración nocturnas por más de un mes, intermitente o constante con falta de respuesta a antibióticos o antimaláricos, sin otro foco ostensible de enfermedad. El paludismo debe ser excluido en área endémica.	Fiebre documentada que excede los 37,6° C con homocultivos negativos, Ziehl-Nielsen (ZN) negativos, tinción para Plasmodium spp negativa, RX de tórax normal o sin cambios y ausencia de foco obvio de infección.
Candidiasis oral	Placas blanquecinas de aspecto cremosos que pueden ser removidas (forma pseudomembranosa) o parches rojos en la lengua, paladar o mucosa yugal, usualmente dolorosas o molestas (forma eritematosa)	Diagnóstico clínico.
Leucoplasia oral vellosa	Lesiones pequeñas finas blancas, lineales o corrugadas en los bordes laterales de la lengua, que no pueden ser removidas.	Diagnóstico clínico.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Síndrome de adelgazamiento por HIV	Pérdida involuntaria e inexplicable de peso (mayor al 10% del habitual) con obvio desgaste o índice de masa corporal menos a 18,5 y diarrea crónica inexplicada (ver arriba) o reportes de fiebre o sudoración nocturna prolongada inexplicada.	Pérdida de peso documentada (mayor al 10%) y dos o más deposiciones no formadas negativas para patógenos o fiebre documentada que excede los 37,6° C con hemocultivos, tinción para Plasmodium spp negativa, RX de tórax normal o sin cambios y ausencia de foco evidente de Infección.
Neumonía por Pneumocystis jirovecii	Disnea de esfuerzo o tos no productiva de reciente comienzo (3 meses previos), taquipnea y fiebre; y RX de torax con infiltrados intersticiales difusos bilaterales y ausencia de evidencia de neumonia bacteriana, crepitantes bilaterales a las auscultación (con o sin reducción de la entrada de aire)	Citología o microscopia inmunofluorescente de esputo indicoado o lavado broncoalveolar (BAL) o histología de tejido pulmonar.
Neumonía bacteriana recurrente (episodio actual más uno o más episodios durante el último semestre)	Episodio actual más uno o más episodios durante el último semestre. Comienzo agudo (dentro de las dos semanas) de los síntomas (ejemplos: tos, fiebre, disnea y dolor torácico) y nueva consolidación al examen físico o radiológico. Respuesta positiva a los antibióticos	Cultivo positivo de test antigénico de un germen compatible.
Infección por herpes simples virus (HSV) crónica (orolabial, genital o anorrectal) de más de un mes de duración o visceral independientemente de su duración	Ulceraciones dolorosas y progresistas y progresivas anofenitales y orolabiales; lesiones causadas por HSV recurrentes por más de un mes. Historia de episodios previos. La infección visceral requiere diagnóstico definitivo.	Cultivo positivo o PCR DNA positiva para HSV o citología/histología compatible.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Candidiasis esofágica	Inicio reciente de dolor retroesternal o dificultad para tragar (comida y fluidos) en presencia de Candidiasis oral.	Apariencia macroscópica en la endoscopia o broncoscopia o estudio de microscópico/histológico.
Tuberculosis extrapulmonar	Enfermedad sistémica (ejemplos: fiebre, sudores nocturnos, debilidad y pérdida de peso). Otra evidencia de tuberculosis extrapulmonar o diseminada varía con el sitio: pleural, pericardico, peritoneal, meníngea, adenopatías mediastinales o abdominales y osteítis. La infección por <i>M. tuberculosis</i> de pequeños ganglios periféricos está considerada una forma extrapulmonar menos severa.	Aislamiento del <i>M. tuberculosis</i> o histología compatible del sitio apropiado o evidencia radiológica de TBC miliar (sombras miliares pequeñas o micromódulos en forma difusa y homogénea) en la radiografía del tórax.
Sarcoma de Kaposi	Apariencia típica en piel u orofaríngea de parches inicialmente planos con colores rosas o rojizos lesiones que usualmente evolucionan a placas violáceas o nódulos.	Apariencia macroscópica a la endoscopia o broncoscopia, o diagnóstico histológico.
Enfermedad por citomegalovirus (CMV) aparte de la localización hepática, bazo o ganglios linfáticos.	Retinitis asilada: puede ser diagnosticada por médicos clínicos con experiencia. Lesiones típicas al fondo de ojo: pequeños parches de emblanquecimiento retinal con bordes variables, de crecimiento frecuentemente siguiendo a los vasos y asociadas con vasculitis, hemorragias y necrosis de la retina.	Histología compatible o infección por CMV demostrada en el líquido cefalorraquídeo o PCR DNA.
Toxoplasmosis del sistema nervioso central	Inicio reciente de alteraciones focales neurológicas o reducción en el nivel de conciencia y respuesta dentro de los diez días a la terapia específica.	Inicio de alteraciones focales neurológicas o reducción en el nivel de conciencia y respuesta dentro de los diez días a la terapia específica.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Encefelopatía por HIV	Hallazgos clínicos de disfunción cognitiva y/o motora que interfiere con actividades de la vida diaria, progresivas a lo largo de semanas o meses en ausencia de una enfermedad concurrente o condición, fuera de la infección por HIV, que pudiera explicar estos hallazgos.	Diagnóstico de exclusión y, si está disponible, neuroimágenes (TAC o RMN).
Criptococcosis extrapulmonar (incluyendo meningitis)	Meningitis: usualmente subaguda, fiebre con cefalea progresiva severa, meningismo, confusión, cambios en la conducta que responden a terapia específica.	Aislamiento del <i>Cryptococcus neoformans</i> de un sitio extrapulmonar o antígeno positivo en LCR/sangre.
Infección diseminada por microbacterias no tuberculosas	Síndrome febril prolongado.	Hallazgo de especies de microbacterias fecal, sangre, fluidos u otros tejidos corporales, excluyendo pulmones.
Leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP)	Transtornos neurológicos.	Enfermedad neurológica progresiva (disfunción cognitiva/alteraciones del habla o equilibrio, pérdida de visión, debilidad en miembros inferiores y parestias de nervios craneales) junto con lesiones hipotensas en sustancia blanca en estudios de imágenes o PCR positiva para virus JC (JCV) en LCR.
Cryptosporidiosis (con diarrea de más de un mes de duración)	Diarrea crónica.	Quistes identificados mediante tinción de ZN modificada de heces no formadas.

EVENTO CLÍNICO ESTADIO CLÍNICO 4	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Isosporidiasis crónica	Diarrea crónica.	Identificación de <i>Isospora belli</i> .
Bacteriemia recurrente por salmonella no-typhi	Síndrome febril, diarrea hepatoesplenomegalia.	Hemocultivos.
Micosis diseminada (coccidioidomycosis, histoplasmosis)	Fiebre, lesiones en piel, dificultad respiratoria.	Histología, detección de antígenos o cultivos de materiales clínicos o sangre.
Linfoma cerebral primario. No-Hodkin u otro tumor sólido asociado con el HIV.	Trastornos neurológicos, hipertensión endocraneana.	Histología de material relevante o, para t.mores del sistema nervioso central, técnicas de neuro imágenes.
Carcinoma cervical invasivo	Sangrado vaginal, leucorrea.	Histología o citología.
Leishmaniasis viscera	Síndrome febril prolongado hepatoesplenomegalia.	Histología (visualización de amastigotes) o cultivo de cualquier material apropiado.
Nefropatía asociada al HIV	Hipertensión arterial, edema, fatiga.	Biopsia renal.
Cardiomiopatía asociada al HIV	Taquicardia, arritmias, disnea.	Cardiomegalia y evidencia de pobre función ventricular izquierda confirmada por eco cardiografía.

EQUIVALENCIA DE LA CLASIFICACIÓN CLÍNICA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS DEL CDC 1993 Y DE LA OMS 2006

- 1. ENFERMEDAD INICIAL:** Abarca el período comprendido entre el inicio de la infección y la seroconversión. Puede acompañarse o no de manifestaciones clínicas. Corresponde clasificación A del CDC y 1 de la OMS.
- 2. ENFERMEDAD TEMPRANA:** Incluye el período de portación asintomática y la Linfadenopatía generalizada persistente. Corresponde a los estadios 1 y 2 de la OMS y A del CDC.
- 3. ENFERMEDAD MODERADA:** Comprende a los complejos relacionados con el SIDA y las infecciones menores no marcadoras. Corresponde al estadio 3 de la OMS y B del CDC.
- 4. ENFERMEDAD AVANZADA:** Comprende a las IO mayores, la demencia o la encefalopatía sub-aguda, los tumores y el síndrome de Wasting. Corresponde al estadio 4 de la OMS y C del CDC.

LOS FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES (ARV)

Los antirretrovirales (ARV) se dividen en familias de acuerdo a su mecanismo de acción, inhibiendo, ya sea, la transcripta reversa, la proteasa del virus, o la unión del virus a las proteínas, e impidiendo la fusión el mismo con los linfocitos o los co-receptores específicos.

1. INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANÁLOGOS

NOMBREGENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Zidovudina (AZT)	Cápsula 100 mg Fco amp. 20 mg/ml 10 cc Solucion oral 10 mg/ml	300 mg c/ 12 hs V.O
Lamivudina (3TC)	Comprimido 150 mg	150 mg c/ 12 hs V.O
Zidovudina/Lamivudina	Comp. Combinados AZT/3TC 300/150 mg	300/150 mg c/ 12 hs.VO
Estavudina (d4T)	Cápsula de 30 mg	30 mg c/12hs VO
Didanosina (ddl)	Tableta 100 - 250 - 400 mg	400 mg c/24 hs. VO 250 mg., si el pesoes < 60 Kg)
Abacavir (ABC)	Comprimidos 300 mg	300 mg c/12 hs VO
Emtricitabina (FTC)	Cápsula 200 mg	200 mg c/ 24 hs VO
Tenofovir (TDF)	Comprimido 300 mg	300 mg c/24 hs VO
Emtricitabina/Tenofovir (FTC/TDF)	Comprimido 200/300 mg	200/300 mg c/24 hs V.O

2. INHIBIDORES DE LA TRASNCRIPTA INVERSA NO NUCLEOSIDOS (ITINN O ITRNN)

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Neviparina (NVP)	- Comprimido 200 mg - Solución oral 10 mg/ml	200 mg c/24 hs x 14 días. Luego 200 mg c/12 hs VO
Efavirenz	- Cápsula 600 mg.	600 mg cada día. VO
Etravirine (ETR)	- Comprimidos 100 mg.	200 mg cada 12 hs. VO

3. INHIBIDORES DE LA PROTEASA

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Nelfinavir (NFV)	- Comprimidos 250 mg.	1.250 mg c/ 12 hs. VO
RITONAVIR (RTV)	- Cápsulas de 100 mg.	100 mg c/ 12 hs. VO
SAQUINAVIR (SQV)	- Comprimidos de 250 y 500 mg.	SQV 1.000 mg + RTV 100 mg. c/ 12 hs. VO
INDINAVIR (IDV)	- Cápsulas 400 mg.	IDV 800 mg. + RTV 100 mg c/ 12 hs. VO
TIPRANAIVIR/R (TPV)	- Comprimidos 250 mg.	TPV 500 mg. + RTV 200 mg. c/ 12 hs. VO
LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/r)	- Comprimidos LPV/r 200/50 mg.	LPV/r 200/50 mg 2 comp. c% 12 hs VO
ATAZANAVIR (ATV)	- Cápsulas 150, 200 mg 400 mg/ día	ATV 300 mg + RTV 100 mg o ATV 400 mg. c/ 24 hs. VO
DARUNAVIR (DVR)	- Comprimidos 300 mg.	DRV 600 mg + RTV 100 mg. c/ 12hs VO
FOSAMPRENAVIR (FPV)	- Comprimidos 700 mg.	FPV 700 mg + RTV 100 mg c/ 12hs VO

* Todos lo IP deben convivirse con Ritanovir a excepción del Nefinavir.

4. INHIBIDORES DE FUSIÓN (IF)

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Enfuvirtide (T20)	- Polvo liofilizado para inyección, 1 mg de Enfuvirtide. La reconstitución con 1,1 ml de agua estéril.	90 mg (1 ml) S.C. c/ 12hs.

5. INHIBIDORES DEL RECEPTOR CCR5

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Maraviroc*	- Comprimidos de 150 y 300 mg.	150 mg; 300 mg ó 600 mg c/ 12 hs** V.O

* Para su utilización realizar test de Trompismo.

** Indicar en forma de monodroga, sin combinar con Ritonavir

** Dependiendo de la combinación con otros fármacos.

6. INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (I.I)

NOMBRE GENÉRICO	PRESENTACIÓN	DOSIS DE ADULTO
Raltegravir	- Tabletas de 400 mg.	400 mg. c/ 12 hs. V.O

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIRRETROVIRALES (ARV)

Los ARV pueden producir numerosos efectos secundarios, que pueden presentarse al inicio de la terapia, o a mediano y largo plazo.

ITIAN (ITRN)

- **AZT:** anemia, neutropenia, cefalea, náuseas, mareos, lipodistrofia, acidosis láctica.
- **ddl:** pancreatitis, neuropatía periférica, diarrea, mialgia.
- **d4T:** neuropatía periférica, aumento de transaminasas, estomatitis, lipodistrofia, acidosis láctica, pancreatitis.
- **3TC:** usualmente bien tolerado. Puede producir neuropatía periférica, hepatitis, pancreatitis, además cefalea, náuseas, vómitos, fiebre, artralgia.
- **ABC:** fiebre, rash, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, disnea, mialgia, aumento de enzimas hepáticas, linfopenia.
- **DDC:** neuropatía periférica, lipodistrofia, acidosis láctica, aumento de enzimas hepáticas.
- **FTC:** cefalea, intolerancia gástrica, anemia, neutropenia, lipodistrofia.
- **TDF:** cefalea, fatiga, náuseas, vómitos, flatulencias, esteatosis hepática, proteinuria, dolor abdominal, insuficiencia renal.

ITINN (ITRNN)

- **NVP:** rash cutáneo, que puede ser grave hasta llegar al Steve Johnson, fiebre, aumento de transaminasas, hepatitis medicamentosa, (en mujeres con CD >250 y varones con CD4 > 400 cel/ml)
- **EFV:** rash cutáneo, insomnio, pesadilla, dificultad para conciliar el sueño, síntomas neuropsiquiátricos, aumento de transaminasas, efectos teratogénicos.
- **ETR:** náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, neuropatía periférica e hipertensión arterial.

IP

- **IDV:** nefrolitiasis, dislipidemias, lipodistrofia, hiperbilirrubinemia benigna, xerodermia exodérmica (uña encarnada), rash cutáneo, náuseas, gusto metálico en la boca, alteración visual y resistencia a la insulina.
- **RTV:** intolerancia gástrica, hepatitis, dislipidemia, hiperglicemia, vómito, parestesia en torno a la boca y miembros.
- **SQV:** cefalea, lipodistrofia, dislipidemia, diarrea.
- **NFV:** cefalea, lipodistrofia, dislipidemia, diarrea.
- **APV:** exantema, cefalea, diarrea, lipodistrofia.
- **FPV:** diarrea, cefalea, exantema, dislipidemia, aumento de enzimas hepáticas.
- **LPV/r:** diarrea, dislipidemia, lipodistrofia.
- **TPV:** dislipidemia, lipodistrofia.
- **ATV:** aumento de bilirrubina indirecta, náuseas, vómitos, dolor abdominal, lipodistrofia.

INHIBIDORES DE LA FUSION (IF)

- **T20:** reacción en el lugar de la aplicación, dolor eritema, prurito, cefalea, fiebre, leucopenia, neumonía.

INHIBIDORES DE RECEPTOR CCR5

- **MRV:** rash cutáneo, dolor abdominal, mialgia, trastornos del sueño, trastornos cardiovasculares, hepatitis, colitis y cirrosis hepática.

INHIBIDORES DE LA INTEGRASA (I.I.)

- **RGV:** náuseas, vómitos, prurito, vértigo y fatiga.

REACCIONES POTENCIALMENTE FATALES

Necrosis Hepática.....	NVP
Síndrome Steven- Johnson.....	*NVP, *EFV, ABC, FPV y ddl
Acidosis Láctica.....	ddl, d4T, **ABC, **TDF, **3TC, **FTC
Pancreatitis.....	ddl, d4T, ddC y 3TC***

*más frecuente; **menos frecuentes; ***raro

RECOMENDACIONES PARA INICIO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Entre los aspectos a considerar para seleccionar una pauta adecuada de tratamiento antirretroviral (TAR), deben tenerse en cuenta:

- La potencia de los mismos, los efectos secundarios o adversos.
- La adherencia al tratamiento, la posibilidad de futuras opciones terapéuticas.
- Las enfermedades preexistentes o concomitantes.
- El embarazo.
- La administración simultánea de otros medicamentos.
- El riesgo de adquisición primaria de cepas resistentes.
- La accesibilidad y disponibilidad.

LAS PAUTAS DE TRATAMIENTO

A- CON DOS ANÁLOGOS NUCLEÓSIDOS (ITIAN) + 1 ANÁLOGO NO NUCLEÓSIDO (ITINN) TIENEN VENTAJAS Y DESVENTAJAS

VENTAJAS

- Son fármacos accesibles.
- El número de comprimidos es razonable.
- Alta potencia virológica.

DESVENTAJAS

- La aparición de fármaco resistencia.
- El riesgo de hepatotoxicidad e hipersensibilidad dérmica por Nevirapina.
- Los probables efectos teratogénicos del EFV, lo cual obliga a manejarlo con cuidado en mujeres en edad fértil.
- La neuropatía y la acidosis láctica producida por la asociación del d4T + ddl.
- La pauta con ABC es la más cómoda para los usuarios, pero tiene como desventaja el hecho de que si la carga viral es muy elevada existe incertidumbre sobre su eficacia, además del riesgo de reacciones importantes de hipersensibilidad.

B- CON 2 ANÁLOGOS DE LOS NUCLEÓSIDOS (ITIAN) + INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP) TIENEN VENTAJAS Y DESVENTAJAS

VENTAJAS

- La gran potencia de los mismos.
- Supresión de carga viral a menos de 1.000 copias/ml en 4 a 8 semanas.

DESVENTAJAS

- Mayor número de comprimidos.
- Menor disponibilidad.
- Los efectos colaterales a corto, mediano y largo plazo.

Tabla 1
PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL
COMBINADO DE PRIMERA LÍNEA RECOMENDADAS PARA
LOS ADULTOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR EL
VIIH.

Combinaciones de ARV para pacientes libres de tratamiento (naive)

1º ESQUEMA*	NOMBRES GENÉRICOS
2 ITIAN + 1 ITINN	AZT/3TC+EFV* AZT/3TC+NVP d4T+3TC+NVP FTC/TDF+EFV** TDF+3TC+EFV** ABC+3TC+NVP
2º ESQUEMA	NOMBRES GENÉRICOS
2 ITIAN + IP o IP/r	AZT/3TC+IDV/r d4T+3TC+IDV/r AZT/3TC + LPV/r*** FTC+LPV/r d4T/3TC+LPV/r ABC+3TC+LPV/r
3º ESQUEMA (De no utilizar 1º y 2º)	NOMBRES GENÉRICOS
3 ITIAN	AZT/3TC+ABC AZT/3TC+TDF AZT/3TC+ddl

* TB cambiar NVP por EFV

** En coinfección con VHB y VHC activo

*** S. Kaposi NVP por IP

PAUTAS CONTRAINDICADAS

SQV no potenciado por RTV
ABC + 3TC + TDF
DDI + 3TC + TDF
D4T + 3TC + ABC

NO DEBEN INDICARSE A LAS PVVS

AZT + d4T	Son antagonistas
FTC + 3TC	Por similar perfil
ATV + IDV	Riesgo de aumento de bilirrubina
FSV + APV	El 1º es un profarmaco del APV
TDF + ddi	Por toxicidad y menor eficacia
d4T + ddi	Por toxicidad

PUNTUACIONES REFERENTE AL TARV

- 1- La mayor experiencia internacional de tratamiento en los pacientes con inmunodepresión avanzada (cifra de linfocitos TCD4 <100 cel/mm³) se tiene con las combinaciones de 2 ITIAN con LPV/r o EFV. Se tiene mayor experiencia nacional con 2 ITIAN + 1 ITINN.
- 2- Las nuevas opciones de drogas son altamente efectivas, durables, convenientes, bien toleradas y con mínima evidencia de toxicidad a largo plazo.

- 3- Existe muy poca experiencia clínica con la combinación de fármacos antirretrovirales de las tres familias (ITIAN, ITINN e IP); aunque este TARV puede ser muy potente, su complejidad, toxicidad y la limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso no lo hacen recomendable como TARV de inicio. Lo mismo ocurre con las pautas que incluyen solamente dos IP.
- 4- La combinación de un ITINN y un IP ha demostrado una eficacia similar al tratamiento triple con IP en un estudio reciente, pero no así en otros, y probablemente resulte más tóxica en especial respecto al impacto en el metabolismo lipídico.
- 5- Los inhibidores de la fusión (Enfuvirtide o T-20) no se utilizan en la terapia de inicio y deben reservarse para pacientes con fracaso a regímenes previos.
- 6- La evidencia no apoya que el uso de más de tres ARV en el tratamiento de inicio produzca mejores resultados que la pauta convencional con tres fármacos.
- 7- Con respecto a los nuevos fármacos como los inhibidores de los receptores CCR5 y los inhibidores de la Integrasa se tiene poca experiencia aún.
- 8- El inicio precoz se asocia con mejor respuesta a la terapia ARV con una recuperación más rápida de los linfocitos T CD4.
- 9- Diversos estudios demuestran que el inicio con linfocitos T CD4 entre 200 y 350 cel/mm³ incluso con más de 350 disminuyen la morbilidad y la mortalidad tanto de las infecciones oportunistas como de las condiciones no oportunistas o complicaciones no SIDA.
- 10- Las elevaciones transitorias de la carga viral (blips) entre 50 – 500 copias no obligan cambiar el TARV.

- 11- El cambio de TARV por fracaso virológico debe realizarse en forma precoz para evitar el acúmulo de mutaciones, la disminución de CD4 y la presencia de sintomatología clínica.
- 12- Se recomienda realizar la prueba de resistencia ante cualquier situación de fracaso virológico y debe realizarse mientras el paciente está en TAR o durante las cuatro semanas siguientes a la suspensión de TARV.
- 13- En el nuevo régimen terapéutico deberá contar con al menos dos fármacos nuevos activos y otros fármacos ya utilizados que conserven cierta actividad en la prueba de resistencia.
- 14- Las pautas con 3 ITIAN son menos eficaces que las pautas de 2 ITIAN + 1 ITINN, y hay datos que indican que son menos eficaces que 2 ITIAN + 1 IP cuando los pacientes tienen CVP muy elevada.

CAMBIOS DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

El cambio de terapia antirretroviral se realiza por:

1- Efectos Adversos

En caso de efectos adversos es fundamental identificar el fármaco responsable para realizar el cambio adecuado, que generalmente es de un fármaco ejemplo:

A- Sustituir AZT por d4T cuando:

- La Hemoglobina es igual o menos de 8 g %
- La cifra absoluta de Neutrófilos es menor a 1.000 mm³

B- Reemplazar la NVP por EFV o IP cuando se presentan:

- Rash cutáneo
- Fiebre
- Hepatotoxicidad

2- **Falla Terapéutica**

Para valorar la necesidad de cambio por falla terapéutica, hay que tener en cuenta la situación clínica del paciente, los niveles de carga viral y recuento de linfocitos TCD4 y de confirmarse y si no se cuenta con el estudio de resistencia se recomienda cambiar por completo el esquema de ARV utilizado, si se cuenta con el test de resistencia se debe seleccionar el mejor régimen alternativo con 3 fármacos activos.

TERAPIA DE RESCATE:

El tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TARV se denomina terapia de rescate, en esta situación la mayoría de los enfermos han experimentado fracasos con las tres familias de ARV más utilizados ITIAN, ITINN e IP.

Para instaurar una terapia de rescate es importante contar con el estudio de resistencia, y si no se puede combinar tres fármacos activos la combinación de dos plenamente activos y otros que conserven cierta actividad puede ser eficaz.

DEFINICIÓN DE FRACASO DE TRATAMIENTO O FALLA TERAPÉUTICA

Se define como fracaso terapéutico a la respuesta inadecuada al TARV, lo que podría llevar al fracaso clínico, inmunológico y virológico, que se manifiesta por la aparición de infecciones oportunistas o reactivación de las ya existentes.

1. **Fracaso clínico:** Aparición de eventos clínicos B o C es decir progresión de enfermedad por VIH, aparición de infecciones oportunistas nuevas o reactivación de las ya existentes u otra condición definidora del SIDA, salvo en los primeros seis meses.
2. **Fracaso inmunológico:** Ausencia del ascenso de linfocitos T CD4 dentro de los seis primeros meses de tratamiento o caída del 30% de la cifra de T CD4 por debajo del recuento máximo alcanzado.

3. **Fracaso virológico:** cualquiera de las siguientes situaciones:
- CV detectable a las 24 semanas de TARV.
 - Si tras alcanzar una CV indetectable (< 50 copias /ml) esta vuelve a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

Respuesta virológica incompleta: Carga Viral plasmática en dos muestras consecutivas indicando más de 400 copias /ml, después de la semana 24 ó más de 50 copias/ml en la semana 48.

Rebote virológico: pacientes en TARV con CV previa no detectable que presentan aumento de CV persistente, confirmada en una segunda determinación en un lapso no mayor a 2 meses y con resultado > a 1.000 copias.

BLIPS (Rebrotos): en pacientes en TARV que llegaron a niveles no detectables de carga viral se observan elevaciones transitorias de la carga viral entre 50 y 500 copias sin identificar factores contribuyentes y que posteriormente sin ninguna acción retornan a cifras indetectables.

Tabal 2
ELECCIÓN DE PAUTAS DE TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA O RECAMBIO SI FRACASA EL TRATAMIENTO

ESQUEMA INICIAL	ESQUEMA DE CAMBIO O RECAMBIO	NOMBRES GENERICOS
2ITIAN+ 1 ITINN	2 ITIAN nuevos + IP/r	d4T+3TC+IDV/r d4T+3TC+LPV/r ABC+3TC+LPV/r FTC/TDF+LPV/r d4T+ddl+IDV/r AZT/3TC+ATV/r AZT/3TC+ATV
2 ITIAN + 1 IP	2 ITIAN nuevos + IP nuevo y/o INHIBIDORES DE LA INTEGRASA ó CCR5	ABC + 3TC + LPV/r+ RAL ABC+3TC+LPV/r+ MVC FTC/TDF + LPV/r+ RAL FTC/TDF+LPV/r+ MVC FTC/TDF + ETR + DRV/r, RAL FTC/TDF+ETR+ RAL FTC/TDF+ETR+ MVC

* Segundo fracaso o falla de TARV, efectuar test de resistencia genotípica y basar el cambio de acuerdo al resultado. Modificar al menos con 2 drogas activas o todo el esquema.

SÍNDROME DE RECONSTITUCION INMUNE (SIRI)

El SIRI constituye una variedad de condiciones que ocurren cuando los pacientes (usualmente con conteos celulares CD4 muy bajos), inician TARV.

Se caracteriza por una intensa y exacerbada respuesta inflamatoria asociado a una reconstitución inmunológica secundaria al uso del TARV, que se manifiesta por la presencia de infecciones sub clínicas, tumores o desórdenes inmunológicos. Los linfocitos T CD4 aumentan sus niveles tanto cuantitativa como cualitativamente y de repente un sin número de microorganismos virulentos que pudieron haber estado en el organismo sin producir enfermedad clínica, se manifiestan.

Su incidencia puede estimarse entre 10% a 25% en los pacientes que reciben tratamiento y se observa más frecuentemente cuando el recuento de linfocitos TCD4 es menor de 50 cel/mm³.

La presentación puede variar desde una forma leve de presentación hasta un problema con alto índice de mortalidad. Los agentes infecciosos más comúnmente relacionados al SIRI incluyen *Herpes zoster*, *Citomegalovirus* (CMV), *Criptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium* y *M. tuberculosis*, tumores y trastornos inmunológicos.

El intervalo de tiempo entre el inicio de TARV y la instalación de SIRI es muy variable con un rango menor de una semana hasta varios meses, con ocurrencia de la mayoría de eventos dentro de las primeras 8 semanas luego del inicio de TARV y particularmente en pacientes con conteos bajos de linfocitos TCD4.

MONITOREO DEL PACIENTE EN TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

Una vez iniciada la terapia con ARV deben ser monitorizados en forma periódica para evaluar la respuesta clínica, inmunológica y virológica al

tratamiento, vigilar los efectos adversos, la respuesta al mismo y promover la adherencia.

Se deben realizar controles clínicos y laboratoriales. Las visitas de seguimiento deben incluir:

1. Un contacto inicial 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento, para evaluar efectos adversos y la adherencia.
2. Recuento de linfocitos TCD4 y cuantificación de carga viral plasmática a los 4 o 6 meses del inicio del TARV y posteriormente cada 6 meses o antes si se sospecha fracaso.
3. Exámenes laboratoriales de rutina para monitoreo de toxicidad de fármacos, aún sin síntomas clínicos; que debe incluir: Hemograma, plaquetas, glicemia, perfil renal, perfil lipídico, perfil hepático y general de orina.
4. Visitas clínicas periódicas, a las 2 semanas del inicio del TARV, luego en forma mensual o bimensual en las PVVS estables.
5. Los efectos colaterales que deben ser monitoreados incluyen:
 - Fatiga, cefalea, malestar general mialgias y artralgias; molestias gastrointestinales.
 - Erupción cutánea con y sin fiebre, diarrea; sueño intenso, somnolencia y trastornos depresivos; nefrolitiasis.
6. Requieren suspensión de los medicamentos en forma inmediata:
 - Anemia severa, neuropatía periférica, pancreatitis.
 - Alteración de más de 4 veces del funcional hepático.
 - Síndrome de Stevens Johnson.
 - Depresión severa.
 - Alteración de la función renal o atrofia renal.

El síndrome de hipersensibilidad al ABC obliga a no reiniciar jamás la droga, por el riesgo de shock anafiláctico y muerte.

ESTUDIOS LABORATORIALES Y COMPLEMENTARIOS. SEGUIMIENTO DE LAS PVVS

LABORATORIO	INICIAL	A LOS 15 DÍAS	A LOS 4 Ó 6 MESES	A LOS 12 MESES
PRUEBAS DE RUTINA*****	X*	X (hemograma y plaquetas en los que inician TAR)	X	X
SEROLOGÍAS	X**			X
RX DE TORAX	X			
EXAMEN GINECOLOGICO/ PROCTOLOGICO	X***		X	X
EX. OFTALMOLOGICO	X****			
RECUESTO DE CD4	X		X	X
CARGA CIRCUL PLASMÁTICA	X		X	X

*Repetir a los quince días el hemograma y las plaquetas para ver efectos adversos al TARV.

**Repetir al año si todo es negativo, debe incluir serologías para Sífilis, hepatitis A, B y C, Toxoplasmosis, Chagas, Leishmania, CMV.

*** El PAP repetir a los 6 meses y si es normal, repetir cada año.

**** Sobre todo con serologías (+) para CMV y Toxoplasmosis.

***** **Pruebas de rutina:** hemograma, plaquetas, perfil renal, hepático, lipídico, orina simple y sedimentos.

CO-INFECCIÓN

Varias infecciones comparten mecanismos de transmisión con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y tienen la potencialidad de cambiar el curso de esta enfermedad. Dentro de estos agentes infecciosos destacan los virus de hepatitis B y C. Se sabe que el VIH puede favorecer la cronicidad en infección por VHB y acelerar el desarrollo de hepatopatía terminal en infección por VHC.

I- VIH y TUBERCULOSIS

Las PVVS con tuberculosis deben ser evaluados para iniciar TARV en el momento preciso a fin de disminuir la mortalidad y mejorar la sobrevida, en especial cuando exista riesgo elevado de progresión de la enfermedad, riesgo vital o recuento de linfocitos TCD4 muy disminuido (< a 100 cel/mm³).

Los pacientes severamente inmunosuprimidos pueden recibir tratamiento contra el VIH y la tuberculosis al mismo tiempo si son manejados cuidadosamente.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL PARA LAS PVVS CON INFECCIÓN TUBERCULOSA

SITUACIONES	RECOMENDACIONES	MOMENTO DE INICIO
Tuberculosis y recuento de linfocitos TCD4 < 100 cel/mm ³ o TB extra pulmonar.	Iniciar TARV	Iniciar tan pronto como sea posible, en general después de 2 semana de tratamiento anti-TB.
Tuberculosis pulmonar y recuento de linfocitos, TCD4 entre 100-200 cel/mm ³ o recuento total de linfocitos < 1.200 cel/mm ³	Iniciar TARV	Iniciar TARV después de 2 semana de terapia anti TB.
Tuberculosis pulmonar y recuento de TCD4 200 a < 350 cel/mm ³ o recuento total de linfocitos TCD4 > 1.200 cel/mm ³	Diferir TARV	Completar tratamiento para TB y luego evaluar inicio de TAR.
Linfocitos T CD4 no disponible	Recomendar TARV	Iniciar tratamiento antituberculoso y después de 2 semana iniciar TARV

ESQUEMAS	OPCIONES DE ARV
2 ITIAN + 1 ITINN	AZT/3TC + EFV AZT/3TC + NVP*
2 ITIAN + 1 IP/r	AZT/3TC + LPV/r AZT/3TC + SQV/r
3 ITIAN	AZ/3TC + ABC AZT/3TC + TDF

*NVP: utilizar en caso de no contar con otras drogas.

**Cambiar AZT por d4T cuando hay anemia.

II. COINFECCIÓN CON HEPATITIS VIRICAS DIAGNOSTICO

VIRUS DE LA HEPATITIS	DETECCION DE ANTIGENOS	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgM	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS IgG e IgM	DETECCIÓN DEL GENOMA
A		IgM anti-VHA Infección actual o reciente (convaleciente)	Anti VHA Infección pasada (inmunidad)	
B	Ag HBs Infección actual con o sin replicación	IgM anti-HBc Infección actual o reciente	Anti HBs y anti HBc Infección pasada (inmunidad)	DNA - VHB Replicación viral activa
C			Anti-VHC infección actual o pasada	ARN-VHC Infección actual (aguda o crónica)
D	Ag HD primeros días	IgM anti HD Infección aguda	Anti HD Infección actual aguda o crónica	ARN - VHD Infección actual (aguda o crónica)

* Guía terapéutica antimicrobiana 200

a- COINFECCION CON EL VHB

La infección por el VIH aumenta la replicación del virus de la hepatitis B e incrementa el riesgo de tener una infección crónica por HBV. Las enfermedades hepáticas que causan daño severo como la fibrosis progresan con más rapidez en los pacientes coinfectados, fenómeno independiente del recuento de linfocitos TCD4. La tasa de prevalencia de la hepatitis B en las PVVS es inferior a la hepatitis C.

Manejo:

1. Evitar el uso de alcohol.
2. Aconsejar la vacunación anti VHB.
3. Usar el esquema de TARV por lo menos dos fármacos activos contra el VHB.

Tratamiento de la Co-infección

Objetivos:

- Suprimir la replicación del VHB
- Conseguir la seroconversión HBeAg a HBeAc
- Revertir la portación crónica de VHB

Cuando ambos virus necesitan tratamiento, debe basarse en un régimen combinado de antirretrovirales, el cual incluye un inhibidor de nucleósidos de la transcriptasa reversa o un inhibidor de la proteasa combinados con cualquiera de los siguientes antivirales que son potentes contra ambos virus: Tenofovir (TDF), Lamivudina (3TC) o Emtricitabina (FTC).

- Lamivudina (3TC): selecciona mutaciones resistentes con mayor frecuencia 90% a los 4 años.
- Tenofovir (TDF): efectiva en cepas salvajes y resistentes al 3TC.
- Emtricitabina (FTC): tiene efecto muy similar al 3TC, siendo la resistencia mucho menor.

b- COINFECCION CON EL VHC

Las PVVS presentan mayor prevalencia de VHC que la población en general, ocurriendo mayormente en los usuarios de drogas inyectables. La progresión de la hepatitis C puede ser más rápida y más grave en las personas infectadas con el VIH. Esta coinfección determina una progresión más rápida a la cirrosis, a la insuficiencia hepática y mayor frecuente de hepatocarcinoma.

Manejo:

- 1- Evitar el uso de alcohol.
- 2- Si es posible evitar tratamiento concomitante con TARVm ribavirina e interferon.
- 3- Si tiene indicación de TARV posponer en tratamiento de la HVC hasta la recuperación inmunológica.
- 4- En las PVVS con recuento de linfocitos CD4 > 350 cel./mm³, es preferible el tratamiento de la HVC antes del TARV.
- 5- Evitar el uso de didanosina con ribavirina y nevirapina.
- 6- La utilización de Zidovudina y ribavirina aumenta la toxicidad sobre la médula ósea.

Tratamiento de la Co-infección

Objetivos:

- Controlar la replicación viral.
- Mejorar la respuesta inmunológica.
- Mejorar la evolución en los coinfectados.

ESQUEMA INDICADO EN LA COINFECCION VIH/VHB Y/O VHC

2 ITIAN + 1 ITINN	2 ITIAN + IP/r
TDF + 3TC + EFV	TDF + 3TC + LPV/R ó ATV/r - FOS/r - SQV/r
TDF/FTV + EFV	TDF/FTC + LPV/r ó ATV/r - FOS/r - SQV/r

PROFILAXIS POST-EXPOSICIÓN OCUPACIONAL (PPENO)

El riesgo de transmisión del VIH tras exposición percutánea a sangre infectada oscila entre 0,24 a 0,65 % y es del 0,09% tras un contacto con mucosas o piel no intacta. (Gesida 2010).

Los factores asociados a un mayor riesgo de transmisión del VIH son:

- pinchazo profundo
- con sangre visible en el dispositivo.
- recién extraído de vena o arteria.
- en paciente fuente con enfermedad avanzada.

Para establecer la necesidad de profilaxis debemos conocer el tipo de exposición y solicitar, tras consentimiento informado, serología rápida y/o Test de Elisa para el VIH, serologías para VHB y VHC del paciente fuente y trabajador. (Gesida 2010)

RECOMENDACIONES

- Lavar la zona con abundante agua y jabón.
- Determinar el estado serológico de VIH del paciente fuente siempre que sea posible.
- Solicitar el test de VIH al accidentado.
- Iniciar profilaxis con ARV dentro de las 2 hs hasta las 48hs, según tabla.

TIPO DE EXPOSICIÓN	FUENTE CONOCIDO	FUENTE DESCONOCIDO	PROFILAXIS CON ARV
Herida percutánea con aguja hueva, lesión profunda, sin guantes	Test VIH+	o no conocido	SI PPE, esquema ampliado
	Test VIH-	o no conocido	NO PPE
Herida percutánea con aguja sólida, lesión superficial, con guantes	Test VIH+		SI PPE, esquema básico
	Test VIH-		NO PPE
Contacto con piel o mucosa lesionada con pequeño volumen de sangre	Test VIH+	o no conocido	SI PPE, esquema básico
	Test VIH -		NO PPE
Contacto con piel o mucosa lesionada	Test VIH+	o no conocido	SI PPE, esquema ampliado
Con gran volumen de sangre o fluido*	seronegativo		NO PPE

* **Fluidos considerados potencialmente infectantes:** Líquido cefalorraquídeo, pericárdico, amniótico, ascítico que contengan sangre.

Fluidos que no son considerados infectantes: orina, saliva, sudor, lágrimas, vómitos, heces.

ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA PROFILAXIS CON ARV

ESQUEMAS BÁSICO	ESQUEMA AMPLIADO
AZT/3TC (300 mg/150 mg): 1 comp. c/ 12 hs.	AZT/3TC (300 mg/150 mg): 1 comp. c/ 12 hs + IDV 400 mg: 2 comp. c/ 8 hs VO
ALTERNATIVA	ALTERNATIVA
TDF 300 mg: 1 comp. c/ 24 hs. + 3TC 150 mg: 1 comp. c/ 12 hs.	AZT/3TC (300 mg/150 mg): 1 comp. c/ 12 hs. + LPV/r 200/50 mg: 2 comp. c/ 12 hs. VO
FTC/TDF 200/300 mg: 1 comp. c/ 12 hs.	AZT/3TC (300 mg/150 mg): 1 comp. c/ 12 hs + EFV 600 mg: 1 comp. c/ 24 hs VO

Anexos

ANEXO 1

INDICACIONES PARA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS DE DETERMINACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE ARN - VIH1 (Carga Viral)

INDICACIÓN CLÍNICA	INFORMACIÓN	USO
1. Diagnóstico en niños menores de 18 meses, nacidos de madres seropositivas.	Establece un probable diagnóstico de infección o no infección en niños expuestos.	Ayuda al diagnóstico precoz para establecer terapia ARV y profilaxis de IO.
2. Valoración inicial de una infección por VIH recién diagnosticada.	Carga viral basal.	Ayuda a decidir inicio o retrasar el tratamiento.
3. Paciente sin tratamiento con ARV, cada 6 meses.	Variación en el nivel de la carga viral plasmática.	Control evolutivo de la infección.
4. Después del inicio del tratamiento antirretroviral a los 4 ó 6 meses.	Valoración inicial de la eficacia del fármaco.	Decisión de continuar o cambiar el tratamiento.
5. Cada 4 ó 6 meses en pacientes con TAR.	Valoración de la eficacia antirretroviral y detección precoz del fracaso terapéutico.	Decisión de continuar o cambiar el tratamiento.
6. Cuadros clínicos o disminución significativa Linfocitos TCD4.	Asociación con carga viral variable o estable.	Decisión de continuar o cambiar el tratamiento.
7. En embarazadas con resultados serológicos discordantes.	Confirmar la infección.	Importante para el inicio de profilaxis con ARV.
8. En pacientes con resultados serodiscordantes y con sospecha clínica.	Confirmación de la infección	Establecer el diagnóstico.

ANEXO 2

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LOS TEST DE RESISTENCIA A ARV

AMBITO CLÍNICO / RECOMENDACIONES	FUNDAMENTO
Recomendado	
<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso del tratamiento con ARV de segunda línea. • Supresión sub-óptima de la carga viral tras el inicio del tratamiento antirretroviral. • Gestantes para el inicio de ARV. 	<p>Determinar la función de la resistencia en el fracaso farmacológico y aumentar al máximo el número de fármacos activos en el nuevo régimen los casos indicados.</p>
A considerar	
<ul style="list-style-type: none"> • Fracaso del tratamiento con ARV de primera línea. • Infección aguda por VIH. 	<p>Determinar si se ha producido una transmisión de virus y resistente a fármacos y cambio de régimen en consecuencia.</p>
No recomendado	
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones crónicas por VIH antes del inicio del tratamiento. • Tras la interrupción de los fármacos por más de 6 meses. • Carga viral plasmática <1.000 ARN - VIH copias/ml 	<p>Establecer la prevalencia de virus resistentes. Las mutaciones de resistencia farmacológica pueden ser especies menores en ausencia de presión farmacológica selectiva. No pueden realizarse pruebas de determinación de resistencia fiables, debido al bajo número de copias de ARN - VIH.</p>

ANEXO 3

RIESGOS Y BENEFICIOS DEL INICIO PRECOZ Y TARDÍO DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES VIH + ASINTOMÁTICOS

INICIO PRECOZ

Beneficios:

- Control y reducción de la carga viral.
- Retrazo en la progresión de la infección.
- Prolongación de la expectativa de vida.
- Disminución de la transmisión viral.

Riesgos:

- Deterioro de la calidad de vida por los efectos colaterales.
- Desarrollo precoz de resistencia del virus.
- Transmisión de virus resistentes a ciertos ARV.
- Limitación para la elección de ARV para los cambios.

INICIO TARDÍO

Beneficios:

- Preserva opciones de tratamiento.
- Evita efectos colaterales que alteran la calidad de vida.
- Retrasa el desarrollo de resistencias a los ARV.

Riesgos:

- Transmisión de la infección a otras personas.
- Deterioro progresivo del sistema inmune.
- Acortamiento del periodo de expectativa de vida.

ANEXO 4

ESTRATEGIAS, RELACIONADAS CON EL PACIENTE Y LA MEDICACIÓN, PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

- Informar y educar a los pacientes sobre los efectos secundarios.
- Disminuir la frecuencia, el número de pastillas y tratar los efectos adversos.
- Negociar un plan terapéutico, que el paciente entienda y con el que se comprometa.
- Emplear el tiempo necesario para educar al paciente y explicarle los objetivos del tratamiento y la necesidad de cumplimiento o adherencia.
- Determinar que el paciente está comprometido para tomar la medicación antes de la primera receta.
- Involucrar a familiares y amigos para que apoyen el régimen terapéutico.
- Desarrollar un esquema concreto para cada régimen específico, considerando su relación con las comidas, el horario diario y los efectos secundarios.
- Suministrar por escrito, el horario e ilustraciones de los fármacos y cajas para las pastillas diarias o semanales, relojes con alarmas, buscaperonas y otras ayudas mecánicas que ayuden al cumplimiento.
- Desarrollar grupos de apoyo o añadir los problemas de adherencia a la agenda de los grupos de apoyo.
- Desarrollar vínculos con los grupos locales sobre adherencia, incluyendo sesiones informativas y estrategias prácticas.
- Considerar la realización de «ensayos de pastillas».

ANEXO 5

ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA, BASADAS EN EL MÉDICO Y EL EQUIPO SANITARIO

- Establecer una relación de confianza mutua.
- Servir como educador, fuente de información, apoyo y monitorización constante.
- Suministrar métodos de acceso entre las visitas para poder realizar preguntas, resolver problemas a través de reuniones informativas y educativas con sus pares, incluyendo la cobertura durante la ausencia por vacaciones/conferencias.
- Monitorizar en forma constante el cumplimiento; intensificar el tratamiento en períodos de cumplimiento bajo (es decir, aumentar el número de visitas, reclutar a familiares/ amigos, implicar a otros miembros del equipo, en especial por enfermedad mental o dependencias a sustancias químicas);
- Considerar la repercusión que tiene sobre el cumplimiento los diagnósticos nuevos, por ejemplo, depresión, enfermedad hepática, «Wasting síndrome», recurrencia de sustancias ilícitas e incluir en el manejo alguna intervención sobre el cumplimiento.
- Utilizar a las enfermeras, farmacéuticos, educadores, organizaciones de voluntariado, directores de caso, asesores farmacológicos, auxiliares del médico, practicantes y enfermeras de investigación para reforzar el cumplimiento.

ANEXO 6

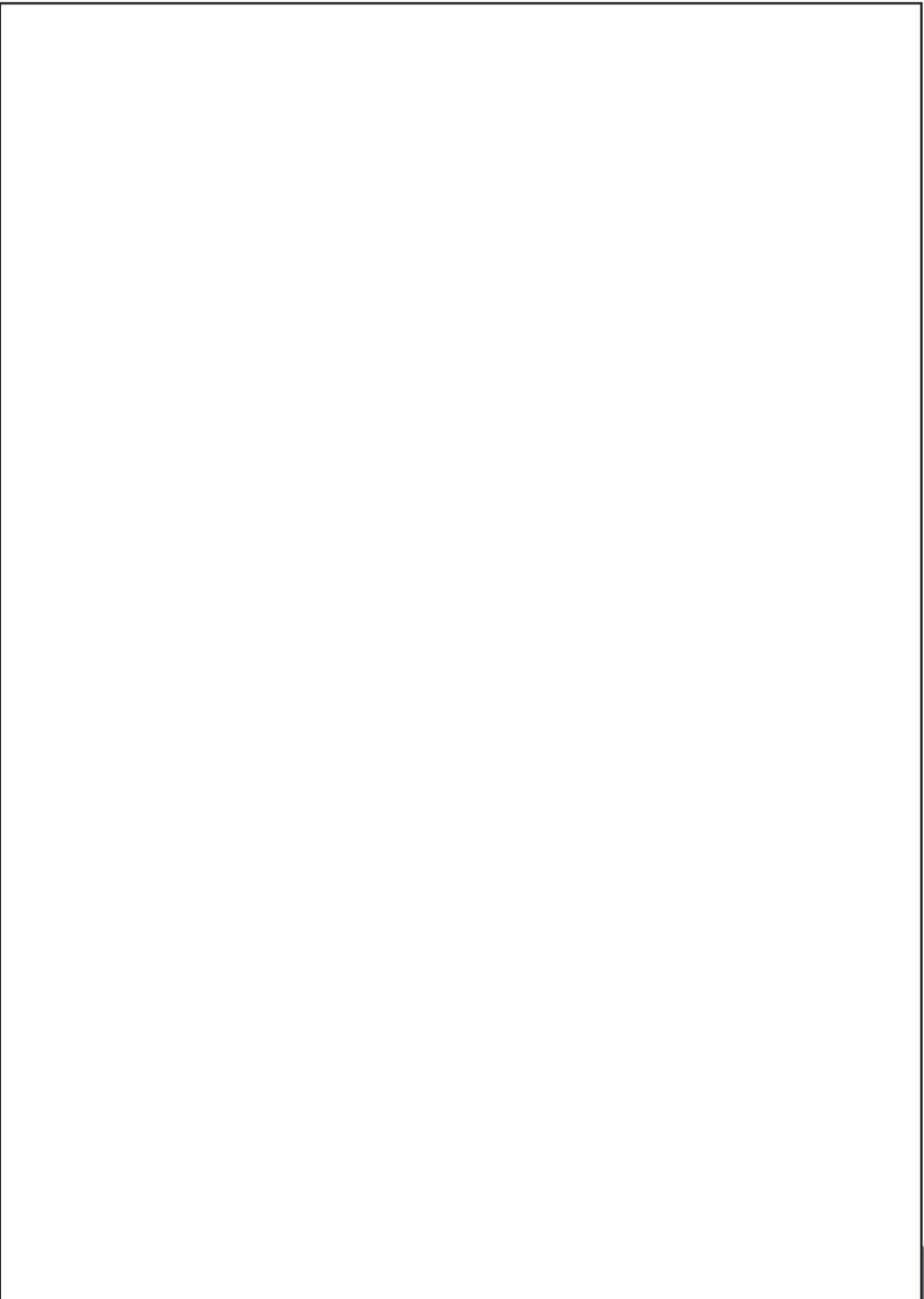
INTERVENCIONES ASOCIADAS PARA MEJORAR LA ADHERENCIA

- Consultas informativas sobre los beneficios de la adherencia.
- Entrevistas con los farmacéuticos sobre la adherencia terapéutica.
- Reuniones sobre la adherencia, las cuales deben ser multidisciplinarias.
- Recordatorios, relojes con alarmas, memos ubicados en los lugares más frecuentados de la casa.
- Medidas de ayuda para el paciente, entre ellas, dibujos sobre las pausas terapéuticas, calendarios, pegatinas;
- Medidas de ayuda para el médico (Ej. Guías sobre medicamentos, dibujos, calendarios).
- Medidas de ayuda para el personal de enfermería, para apoyar a las PVVS

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguayo R. Nicolás y col. Normas Nacionales de Tratamiento Antirretrovirales para las Personas Viviendo con el VIH/SIDA. MSP y BS. PRONASIDA 2003.
2. Báez M. Eugenio Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Infección por el VIH/SIDA y sus complicaciones. 2005.
3. Documento de Consenso. Recomendaciones de GESIDA/ PLAN NACIONAL sobre el SIDA respecto al Tratamiento ARV en adultos infectados por el virus de la Inmunodeficiencia humana. ENFERM Infec. Microbiol. Clin. 2007, 25(1); 32/53.
4. Gatell. J, Clotet Sala, Podzamczek Pater, Miró Joseph y Mallolas Joseph. Guía práctica del SIDA. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. 8ª Edición. MASSON S.A - 2005.
5. Mensa. J, Gatell. J y colaboradores. Guía de Terapéutica antirretroviral. 17ª edición. MASSON 2007.
6. Bartlett John y colaboradores. Tratamiento clínico da infecção pelo HIV en adultos. 2004.
7. Rachid Marcia, Schechter Mauro. Manual del HIV/AIDS. 8ª Edición o Revista y ampliada. Revinter 2004.
8. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised classification system of human immunodeficiency virus b infection in children less than 13 years of age. MMWR, v.43, n .RR12, p.1-10, 1994
9. Guía de tratamiento clínico de la infección por VIH en pediatría. Programa Nacional de DST y AIDS del Brasil. 3ª Edición. 2007
10. World Health Organization. Antiretroviral therapy in infants and children in resource-limited settings: towards universal Access recomendations for a public health approach. Geneva, Switzerland. 2006.
11. Recomendaciones para terapia antirretroviral en adultos y adolescente infectados por el VIH. 6ª Edición. Brasilia 2005/2006.
12. Egger, M. et al. Prognosis of HIV-1 infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. Lancet, 360, p119-29.

13. Hammer, S. et al. Scaling up antirretroviral therapy in resource limited setting: guideline for a public health approach. Geneva: World Health Organization, 2002.115 p.
14. Retroviruses and opportunistic infections, 8, 2001, Chicago, USA. Program and abstracts. Chicago. 2001
15. Lee, K et al. HIV therapeutic options in the treatment, experienced patient: recent trials and future directions. *Infect Med.*, p. 139-152, 2001.
16. Mellors, J et al Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic marker of HIV-infection. *Ann. Intern. Me.* p. 946-54, 1997.
17. Oliva, J. et al. Co- administration of rifampin and nevirapine in HIVinfected patient with tuberculosis. *AIDS* p. 637-638, 2003.
18. Samuel, A. et al. incidence and risk actors for inmune reconstitution inflammatory syndrome during active antirretroviral + therapy. *AIDS* p. 399-406, 2005.
19. CDC. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV infected adults and adolescnets. *MMWR*, 2002. 51
20. Estrategia para la utilización de las drogas antirretrovirales (ARV) Pautas de tratamiento antirretroviral en adultos para países de Latinoamérica y el Caribe. OPS - 2001.
21. Mandel/ Douglas/ Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y Práctica. 3ª Edición. Editorial Médica Panamericana 1992.
22. Guidelines for the use of antirretroviral agents in HIV - Infected Adults and Adolescents. July 14, 2003.
23. Recomendaciones para el seguimiento y tratamiento de la infección por HIV/SIDA y de las comorbilidades asociadas. Sociedad Argentina de infecyologia.SADI-2010.
24. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enero 2010
25. Uso de antirretrovirales. Instituto de Medicina Tropical «AvH». Facultad de Medicina. Universidad Peruana. Cayetano Heredia.
26. Manejo de coinfección VHB-VIH Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2007
27. Manual sobre la Coinfección del Virus de la Hepatitis C (VHC) y el VIH Versión IV
28. Coinfección de Hepatitis B y C con VIH. Medwave. Año VII, No. 5, Junio 2007





Presidencia
de la República
del Paraguay

